

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Vorstand: Professor Dr. med. H. B. Wuermeling

BEITRAG ZUR GIFTWIRKUNG DES ACETALDEHYDS

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Hildegard Binus
aus Nürnberg

1980 № 67

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen - Nürnberg
Vorstand: Professor Dr. med. H. B. Wuermeling

BEITRAG ZUR GIFTWIRKUNG DES ACETALDEHYDS

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Hildegard Binus
aus Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten
Referent: Prof. Dr.Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt
Korreferent: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling
Tag der mündlichen Prüfung: 28.01.1980



Meinen Eltern gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
1.	Einleitung 1
1.1.	Allgemeines 1
1.2.	Problemstellung 3
2.	Hauptteil 4
2.1.	Acetaldehydspiegel in Mensch und Tier 4
2.1.1.	Physiologischer Acetaldehydspiegel im Blut 4
2.1.2.	Acetaldehydspiegel im Blut nach Äthanolverabreichung
2.1.2.1.	In verschiedenen Tieren 4
2.1.2.2.	In Nichtalkoholikern und Alkoholikern 5
2.1.3.	Acetaldehydspiegel im Gehirn 11
2.1.4.	Auswirkungen der Disulfiram-Äthanolreaktion auf den Acetaldehydspiegel im Blut 12
2.1.5.	Erhöhung des Acetaldehydspiegels im Blut durch Pargylin 14
2.1.6.	Vorkommen von Acetaldehyd im Zigarettenrauch (exogene Zuführung) 16
2.1.7.	Ausscheidung von Acetaldehyd 16
2.2.	Die Freisetzung bestimmter Stoffe im Gewebe durch Acetaldehyd 17
2.2.1.	Katecholaminsekretion durch Acetaldehyd 17
2.2.2.	Tetrahydroisoquinolinfreisetzung durch Acetaldehyd 21
2.3.	Die Wirkung des Acetaldehyds auf das Herz- Kreislaufsystem 23

2.3.1.	Herz	23
2.3.2.	Kreislauf	26
2.4.	Die Toxizität des Acetaldehyds	30
2.4.1.	Gegenüberstellung der Toxizität von Acetaldehyd und Äthanol	30
2.4.2.	Toxische Effekte des exogen zugeführ- ten Acetaldehyds auf den Respirations- trakt	33
2.4.3.	Kardiomyopathien hervorgerufen durch endogen zugeführten Acetaldehyd	37
2.4.4.	Toxische Erscheinung der Disulfiram Äthanolreaktion durch (endogenen) Acetaldehyd	39
2.4.5.	Toxische Schädigung von Gewebszellen durch (endogenen) Acetaldehyd	42
2.4.6.	Toxische Wirkung des Acetaldehyds auf das ZNS	44
2.4.6.1.	Die mögliche Rolle des Acetaldehyds als Suchtfaktor	47
2.4.6.1.1.	Tetrahydroisoquinolin	47
2.4.6.1.2.	Tetrahydropapaverolin	49
2.4.7.	Verminderung der Aktivität des Coen- zym-A durch Acetaldehyd	51
2.5.	Schutz gegen die Giftwirkung von Acetaldehyd	57
2.6.	Diskussion und Zusammenfassung	63

1. Einleitung =====

1.1. Allgemeines

Acetaldehyd CH_3CHO ist eine farblose, stechend riechende Flüssigkeit, die bei starker Hitze in Methan und CO zerfällt.

Im intermediären Stoffwechsel wird aus Äthanol Acetaldehyd gebildet. Die Oxidation von Äthanol zu Acetaldehyd findet in der Leber statt, wo sich die wichtigsten Enzymsysteme für den Alkoholabbau befinden. Dazu zählt die Alkoholdehydrogenase (ADH), die den Wasserstoff auf NAD überträgt, sowie auch das mikrosomale Äthanol-oxidierende System (MEOS).

Den Metabolismus des Äthanols in der Leber veranschaulicht folgende Abbildung:

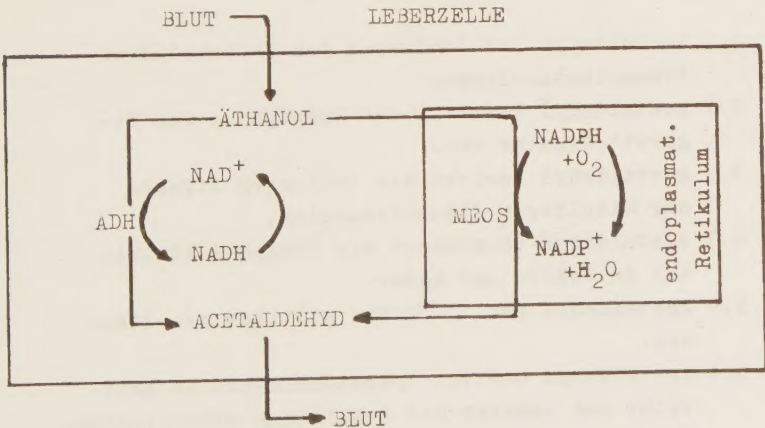
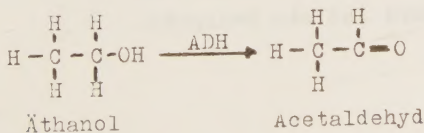


Abbildung 1 : Metabolismus des Äthanols



Dem Acetaldehyd, als ersten Metaboliten der Alkoholoxidation durch ADH in der Leber, werden nach jüngsten Untersuchungen eine Reihe von toxischen Wirkungen auf den lebenden Organismus zugeschrieben, die früher keine Beachtung fanden, oder aber als Äthanolintoxikationsfolge beschrieben wurden.

Die Fülle wissenschaftlicher Arbeiten über die Wirkungsweise und Toxikologie des Acetaldehyds bestätigen das wachsende Interesse in jüngster Zeit auf diesem Gebiet.

So wird eine mögliche Beteiligung des Acetaldehyds in der Entwicklung einer physischen Alkoholabhängigkeit und über toxische Nebenwirkungen, die mit Alkoholgenuß einhergehen diskutiert (RAHWAN 1974).

Einige der Hauptgründe für das wiederauflebende Interesse an Acetaldehyd sind wie folgt kurz aufgeführt, und sollen an späterer Stelle vertieft und diskutiert werden:

- 1.) Acetaldehyd ist Schlüssel des intermediären Äthanolmetabolismus.
- 2.) Acetaldehyd kommt in der Dampfphase des Zigarettenrauchs vor.
- 3.) Acetaldehyd bewirkt die toxischen Effekte der Disulfiram-Äthanolreaktion.
- 4.) Acetaldehyd vermindert die Coenzym-A-Aktivität in Gehirn und Leber.
- 5.) Acetaldehyd ist 10-30 mal giftiger als Äthanol.
- 6.) Acetaldehyd besitzt sympathomimetische Aktivität und bewirkt die Ausbildung alkoholischer Kardiomyopathien, indem er endogene Katecholamine freisetzt.
- 7.) Acetaldehyd hat unter Umständen Bedeutung als Suchtfaktor bei Alkoholikern.
- 8.) Acetaldehyd ist ein Zellgift.

1.2. Problemstellung

Die Aufgabenstellung dieser Arbeit besteht darin, alle weitgestreuten wissenschaftlichen Arbeiten, die sich im besonderen mit der Wirkungsweise und Toxikologie des Acetaldehyds beschäftigen, zu re-sümieren und zu diskutieren, wobei die Literatur von 1950 - 1976 berücksichtigt wurde.

2. Hauptteil

=====

2.1. Acetaldehydspiegel in Mensch und Tier

2.1.1. Physiologischer Acetaldehydspiegel im Blut

JANITZKI (1959) stellte nach der modifizierten ADH-Methode fest, daß der physiologische Blutacetaldehydspiegel bei 0,03 mg/100 ml liegt.

Einen etwas geringeren Wert von 0,01 - 0,02 mg/100 ml gibt MAJCHROWICZ (1960) in seinen Untersuchungen über den Blutwert des Acetaldehyds an.

Neueste Ergebnisse von DEMBIEC et al (1976) bestätigen ohne allzu große Abweichungen den von JANITZKI angegebenen Wert. DEMBIEC gibt als physiologischen Blutwert für Acetaldehyd $0,035 \pm 0,005$ mg/100 ml an.

2.1.2. Acetaldehydspiegel im Blut nach Äthanolverabreichung

2.1.2.1. In verschiedenen Tieren

NEWMAN (1950/51) wies Acetaldehydkonzentration von 1,8 - 3,6 µg/ml nach chronischer Alkoholverabreichung bei Hunden nach.

Bei Versuchen an Kaninchen erzielte AKABANE (1958) Acetaldehydkonzentrationen von 1,6 - 3,2 µg/ml nach chronischer Alkoholinfusion. TRUITT (1966/68) gibt in seinen Untersuchungen an Kaninchen einen Wert von 1,2 - 3,4 µg/ml an; dieser Wert unterscheidet sich nicht wesentlich von AKABANES Untersuchungen.

RIDGE (1963) erhielt einen Acetaldehydwert von $3,3 \mu\text{g/ml}$ bei Ratten, nach chronischer Äthanolinfusion.

TRUITT (1966, 1969) gab für Ratten Werte zwischen $1,2 - 4,5 \mu\text{g/ml}$ an.

Bei Versuchen an Mäusen erhielt SCHLESINGER (1966) eine Acetaldehydkonzentration von $0,97 \mu\text{g/ml}$ nach chronischer Äthanolverabreichung. Die Werte von ORTIZ (1974) mit $0,70 - 0,86 \mu\text{g/ml}$ unterscheiden sich nicht wesentlich von denen SCHLESINGER'S.

Die chronische Äthanolverabreichung ergab in diesen Versuchen Äthanolkonzentrationen im Blut von $10 - 20 \text{ mg/l}$. In Tabelle 1, in Kapitel 2.1.4. sind diese Ergebnisse tabellarisch zusammengefaßt.

2.1.2.2. In Nichtalkoholikern und Alkoholikern

Jüngste Untersuchungen an proteinfreiem Blut von Nichtalkoholikern mittels Gaschromatographie, die unterschiedliche Mengen von Alkohol getrunken hatten, ergaben einen Wert von weniger als $1,0 \mu\text{g/ml}$ ($0,02 \text{ mmol/l}$) (TRUITT 1961).

Dieser Wert stimmt am besten mit der enzymatischen Untersuchungsmethode überein (LUNDQUIST und WOLTERS 1958).

Fast alle Blutkonzentrationen des Acetaldehyds wurden bei akuter Alkoholverabreichung und nicht bei chronischer gemessen. Es erscheint die Frage, ob bei Alkoholikern nicht eine vermehrte Aktivität der ADH zu beobachten sei, die sich dann in einem erhöhten Acetaldehydspiegel äußert. In der Literatur wurde diese Frage ziemlich unterschiedlich behandelt.

TRUITT (1970) untersuchte Acetaldehydspiegel bei Alkoholikern und Nichtalkoholikern nach oraler Einnahme von Äthanol, aber

er konnte keine bedeutenden statistisch gesicherten Unterschiede feststellen.

FREUND und O'HOLAREN (1965) fanden ein Plateau der Acetaldehydkonzentrationen in menschlicher Alveolarluft nach Äthanolverabreichung, aber die Beziehung zum Äthanolmetabolismus konnte nicht geklärt werden.

MAJCHROWICZ und MENDELSON (1970) fanden ebenfalls erhöhte Spiegel bei Alkoholikern, aber sie bezogen diese auf die Menge von Acetaldehyd, die als ein Zusatz in alkoholischen Getränken war, weil sie keine Beziehung zwischen Blutäthanol- und Acetaldehydkonzentrationen in ihren klinischen Untersuchungen feststellen konnten.

Erst jüngste Untersuchungen von KORSTEN et al (1974) bestätigten die Annahme, daß Alkoholiker nach Alkoholgenuß einen höheren Acetaldehydspiegel (0,04 mmol/l) besitzen, als Nichtalkoholiker (0,02 mmol/l). Durch die Untersuchungen konnte eine Beziehung zwischen Blutacetaldehyd- und Äthanolspiegel in Versuchspersonen gefunden werden, indem die intravenöse Verabreichung von Äthanol so hoch gehalten wurde, daß eine Absättigung des intrahepatischen Äthanoloxydierenden Systems, einschließlich ADH, MEOS und Katalase gewährleistet war.

Die Untersuchungen zeigten, daß der Acetaldehydspiegel, während einer großen Variationsbreite von abnehmenden Äthanolgaben über 150 mg/100 ml, ziemlich konstant blieb. Aber es wird auch deutlich, daß das Acetaldehydplateau abrupt abbricht, wenn die Äthanolkonzentration einen Durchschnittswert von 20 - 25 mmol/l erreicht; diese Konzentration entspricht einer MEOS - Desaturierung.

Darüber hinaus sieht man in Abbildung 2, daß der Acetaldehydspiegel (das Acetaldehydplateau) bedeutend höher in Alkoholikern ($42,7 \pm 1,2 \mu\text{mol/l}$) als in Nichtalkoholikern ist ($26,5 \pm 1,2 \mu\text{mol/l}$).

Siehe Abbildung 2, Seite 7 :

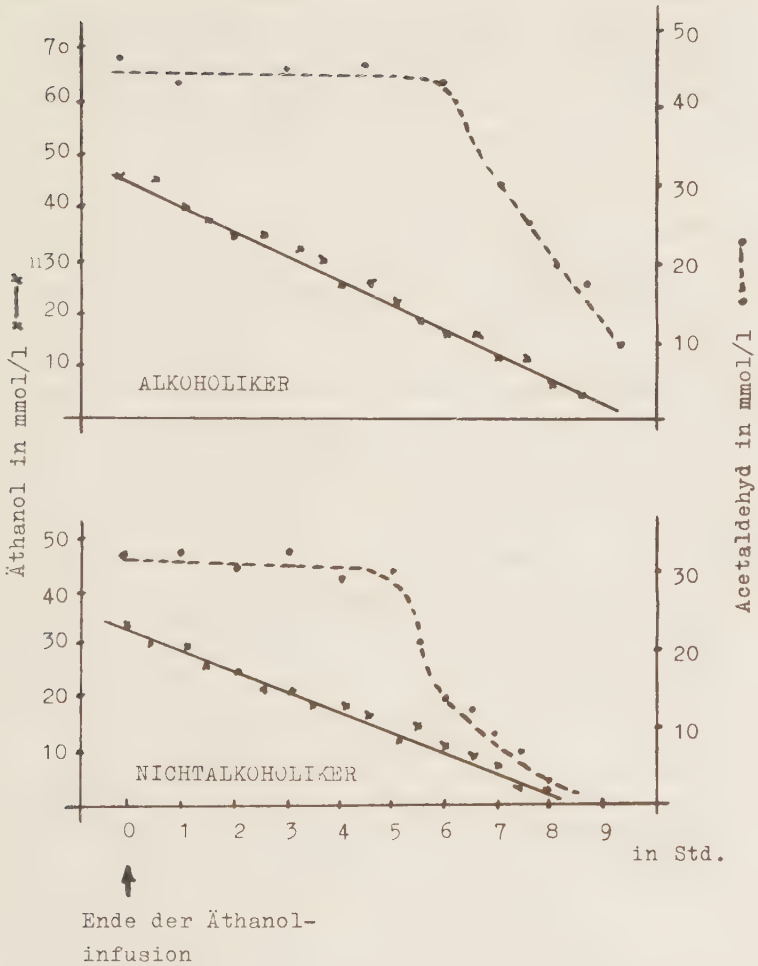


Abbildung 2 : Blutacetaldehyd- und Äthanolwerte nach intravenöser Alkoholinfusion bei Alkoholikern und Nichtalkoholikern (Korsten 1974)

Bei niederen Blutäthanolkonzentrationen ist der Unterschied im Blut-Acetaldehydspiegel zwischen Alkoholikern und Nichtalkoholikern noch vorhanden, aber nicht mehr so stark, siehe Abbildung 3:

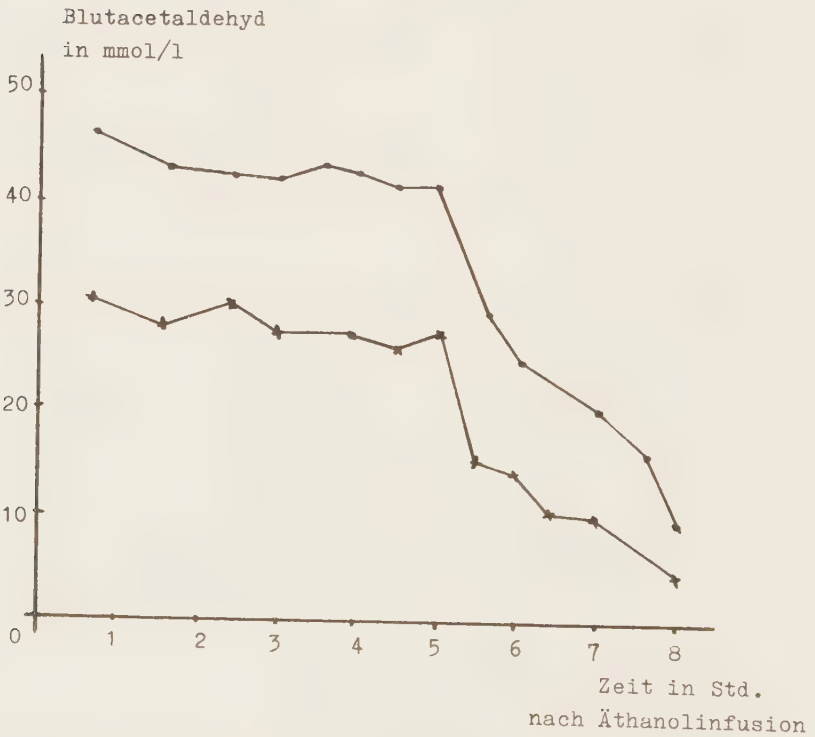


Abbildung 3 : Blutacetaldehydwerte bei Alkoholikern (—●—) und Nichtalkoholikern (---×---) nach identischer Alkoholinfusion (LIEBER 1976)

Die Grundlage für die beobachtete Relation zwischen Äthanol und Acetaldehyd ist nicht bekannt. Eine mögliche Interpretation ist die Annahme der Wirkung eines oxidativen Stoffwechselweges, bei dem die Alkoholdehydrogenase keine Rolle spielt.

Wenn man annimmt, daß während der Plateauperiode von Acetaldehyd Bildung und Elimination von Acetaldehyd konstant sind, so folgt daraus, daß entweder eine abnehmende Produktion oder ein zunehmender Abbau des Acetaldehyds den Abfall des Acetaldehydspiegels bei einer mittleren Äthanolkonzentration von 24 mmol/l bewirkt. Da eine plötzliche Zunahme im Abbau unwahrscheinlich und die Ausscheidung von Acetaldehyd sehr gering ist, scheint es so zu sein, daß die Bildung von Acetaldehyd geringer wird. Die Acetaldehydbildung durch die Alkoholdehydrogenase sollte jedoch unverändert sein, weil dieses Enzym bei Äthanolspiegeln, bei denen der Acetaldehydspiegel sinkt, noch voll gesättigt ist.

Dagegen wird das mikrosomale-äthanol-oxidierende System (MEOS), welches eine K_m zwischen 8 und 9 mmol hat, nicht mehr voll gesättigt sein, und dessen Aktivität würde bei diesen Äthanolspiegeln absinken.

Die Katalase stellt einen anderen möglichen Stoffwechselweg für die Äthanoloxidation dar, ist aber begrenzt durch die sehr niedere Kapazität der Leber, Wasserstoffperoxid zu bilden.

Die höheren Acetaldehydspiegel in Alkoholikern können entweder durch erhöhte Produktion oder abnehmenden Katabolismus stammen. Erhöhte Alkoholclearance wurde bei Alkoholikern nach Langzeitkonsum von Alkohol gefunden.

Diese Beobachtung kann sich auf die vermehrte Funktion anderer Systeme als ADH beziehen (MISRA et al 1971). Der höhere Acetaldehydspiegel kann auch von verlangsamten Katabolismus herrühren, der möglicherweise dadurch zustande kommt, daß die Leber durch Alkohol angegriffen wurde, und eine entsprechende Leberschädigung auftrat. Es ist bewiesen, daß durch Alkohol frühe strukturelle und funktionelle Veränderungen der Leber hervorgerufen werden. Da diese Veränderungen hauptsächlich die Mitochondrien betreffen, ist es möglich, daß mangelhafter Acetaldehydabbau (welcher vorwiegend intramitochondrial erfolgt), die Acetaldehydclearance verzögert und daraus höhere Konzentrationen resultieren. Die höheren Acetaldehydspiegel wiederum können ebenso die funktionelle Zerstörung der Mitochondrien vergrößern, indem sie die Aktivität verschiedener Faktoren reduzieren, die für die Disposition reduzierender Äquivalente wichtig sind und indem sie oxydative Phosphorylierung hemmen.

Andererseits wird die Geschwindigkeit der ADH-katalysierten Äthanoloxidation durch Fehlen von NADH verlangsamt. In dieser Hinsicht könnte ein anderer Stoffwechselweg als über ADH kompensierend wirken. Untersuchungen haben ergeben, daß bei chronischem Alkoholkonsum das MEOS zunimmt (MISRA et al 1971). Daraus läßt sich auch erklären, warum in anderen Untersuchungen die Äthanolclearance bei Alkoholikern zum Teil nicht größer war, als bei Nichtalkoholikern. Die "Induktion" des MEOS kann der Grund für eine erhöhte Bildung des toxischen Metaboliten Acetaldehyd sein und somit kommt es zu einem "circulus vitiosus".

Acetaldehyd verursacht eine Dysfunktion der Mitochondrien, woraus sich im Lauf der Zeit ein erhöhter Acetaldehydspiegel entwickelt. Dieser zyklische Prozess könnte sich in progressiver Erhöhung des Acetaldehyds und in einem Leberschaden auswirken. Abbildung 4 soll diese Beziehungen veranschaulichen.

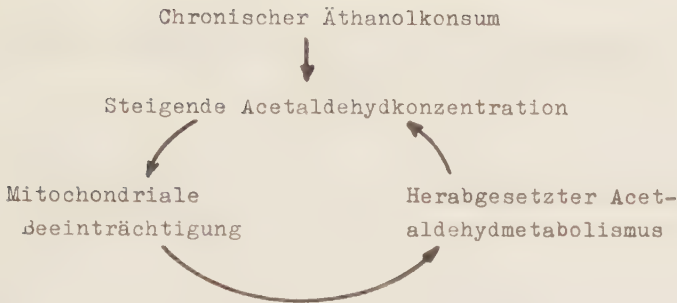


Abbildung 4 : Mögliche Beziehung zwischen chronischem Alkoholkonsum und dessen Folgen

2.1.3. Acetaldehydspiegel im Gehirn

Der Acetaldehydspiegel im Gehirn ist für die Wirkung des Äthanol's auf das ZNS von größerer Bedeutung als die Blutkonzentrationen, obwohl sie sich zweifelsohne proportional verhalten. Es wird in der Literatur zweimal über Acetaldehyd im Gehirn nach Äthanolverabreichung berichtet (RIDGE 1963, KIESSLING 1962).

Durch RASKIN und SOKOLOFF (1968) konnte ADH in dem löslichen Bestandteil von Hirnhomogenaten nachgewiesen werden.

Die gefundenen Werte der Acetaldehydkonzentrationen entsprachen denen im Blut, oder waren teilweise sogar noch höher. RIDGE vermerkte zyklische Schwankungen in Hirn- und Blut-Acetaldehydspiegeln, die, wie er glaubt, mit der Bildungsgeschwindigkeit (Umsetzungsgeschwindigkeit) von Pyruvat und Lactat gekoppelt sind. Das Cerebellum, welches die Haltung, Bewegung und das Gleichgewicht kontrolliert, zeigte die höchsten Acetaldehydkonzentrationen. Es enthält auch Mitochondrien mit der größten Empfindlichkeit gegenüber Acetaldehyd, wie in vitro Versuche bewiesen (KIESSLING 1962).

2.1.4. Auswirkung der Disulfiram-Äthanolreaktion auf den Acetaldehydspiegel im Blut

Außer bei Alkoholikern treten erhöhte Acetaldehydspiegel auch noch durch die Gabe von Disulfiram und Alkohol auf. Disulfiram (Tetraethylthiuramdisulfid oder Antabus^R) blockiert bei gleichzeitigem Alkoholgenuß die vollständige Oxydation von Äthanol und führt somit zu Anhäufung toxischer Mengen Acetaldehyd in den Geweben.

HALD et al (1949) berichten, daß eine kleine Menge Alkohol, die sie mit Antabus vorbehandelten Kaninchen gaben, den normalen Blutacetaldehydspiegel von ungefähr 0,08 mg/100 ml veranlaßte, auf 2,45 mg/100 ml zu steigen.

RABY (1953) untersuchte die Blutacetaldehydspiegel von 27 Erwachsenen. Neun davon bekamen nur Alkohol, die anderen 18 erhielten 0,5 - 4,5 mg Antabus + Alkohol. Der Blutalkoholspiegel derjenigen, die nur Alkohol genossen, betrug 26 - 334 mg/100 ml und der Acetaldehydspiegel war bei 0,59 - 1,40 mg/100 ml. Die Patienten, die mit Antabus vorbehandelt wurden, zeigten einen Blutalkoholspiegel von 25 - 133 mg/100 ml und einen Acetaldehydspiegel von 0,016 - 2,51 mg/100 ml.

JANITZKI (1959) stellte nach der modifizierten ADH-Methode fest, daß sich die physiologischen Blutacetaldehydspiegel um 0,03 mg/100 ml befinden, während sie nach Antabus + Alkohol bis auf das zehnfache von 3 µg/ml ansteigen.

Die höheren Werte, die von früheren Untersuchungen bekannt waren, rührten zum Teil von ungenauen analytischen Methoden und von Mangel an Spezifität her.

In der folgenden Tabelle wird vergleichende Literatur über Blutacetaldehydwerte ohne und nach Vorbehandlung mit Tetraethylthiuramdisulfid zusammengefaßt.

TIERART	Acetaldehyd nach Alkohol- verabreichung ($\mu\text{g/ml}$)	Acetaldehyd nach Alkohol- verabreichung u. Vorbehandlung mit TETD ($\mu\text{g/ml}$)	Verfasser
Kaninchen	0,8 - 1,2 1,9 - 3,2 3,4	15,0 - 24,5 9,0 - 15,4 15,4	HALD 1949 AKABANE 1958 TRUITT 1966
Hund	2,0 - 3,6 1,8	6,0 6,0	NEWMAN 1950 NEWMAN 1951
Ratte	3,3 4,5 1,2 - 2,61	4,5 22,4 14,61 - 19,6	RIDGE 1963 TRUITT 1966 TRUITT 1969
Maus	0,7 - 0,86 0,97	-- 1,84	ORTIZ 1974 SCHLESINGER 1966

Tabelle 1 : Vergleichende Literatur über Blutacetaldehyd-
werte ohne und nach Vorbehandlung mit TETD
(Tetraethylthiuramdisulfid = Disulfiram)
bei verschiedenen Tierarten

2.1.5. Erhöhung des Acetaldehydspiegels im Blut durch Pargylin

Die Acetaldehydspiegel können im allgemeinen durch Monoaminooxidasehemmer (MAO-Hemmer) erhöht werden. Der wirksamste MAO-Hemmer ist Pargylin.

DEMBIEC (1975) verabreichte Mäusen 100 mg/kg Pargylin i.p. Nach einer Injektion von Äthanol (4 g/kg i.p.) stiegen die Blutacetaldehydspiegel im Durchschnitt auf 20 µg/ml an, während sie bei Kontrollmäusen, die nur mit Äthanol behandelt wurden, niedriger als 1 µg/ml waren. In einer weiteren Versuchsreihe verabreichte DEMBIEC Mäusen 100 mg/kg Pargylin und maß die Blutacetaldehyd-Konzentrationen in verschiedenen Zeitabständen.

Mit Pargylin vorbehandelt	Blutacetaldehyd- werte in µg/ml
Kontrolltiere ohne Pargylin	0,8 ± 0,1
15 min	13,7 ± 1,3
2 Std.	20,9 ± 1,9
5 Std.	15,9 ± 1,3
18 Std.	2,0 ± 0,8

Tabelle 2 : Acetaldehydkonzentrationen im Blut
bei Mäusen nach Pargylinvorbehandlung
(100 mg/kg) (DEMBIEC 1975)

Die Werte der Tabellte 2 zeigen die Abhängigkeit der Acetaldehyd-Konzentrationen von der Zeit der Vorbehandlung mit Pargylin.

Die Adetaldehydspiegel werden 1 Stunde nach Gabe von 4 g/kg Äthanol gemessen. Höchstkonzentrationen wurden nach 2-stündiger Vorbehandlung mit Pargylin gefunden. Wurden die Mäuse nur 15 Min. mit Pargylin vorbehandelt, so konnte man ebenfalls einen starken Anstieg der Blutacetaldehydkonzentration nachweisen, wogegen sich die Konzentration nach einer Vorbehandlung von 18 Stunden normalisierte. Den Effekt, den man erzielt, wenn man die Äthanol Dosen von 1 auf 6 g/kg erhöht und eine Vorbehandlung mit Pargylin durchführt, zeigt Tabelle 3 :

Äthanolverabreichung in g/kg	Blutacetaldehydwerte in $\mu\text{g/ml}$
1,0	14,13 $\pm$ 2,50
2,0	22,75 $\pm$ 1,67
4,0	20,03 $\pm$ 1,32
6,0	18,80 $\pm$ 1,61

Tabelle 3 : Blutacetaldehydwerte 18 Std. nach Äthanolverabreichung bei mit Pargylin vorbehandelten Mäusen (DEMBIEC 1975)

DEMBIEC stellte fest, daß andere MAO-Hemmer eine viel geringere Acetaldehydkonzentration bewirken, und somit nicht so effektiv wie Pargylin sind. Es sollte aber erwähnt werden, daß $5 - 10^{-4}$ mol Pargylin die Leberaldehyddehydrogenase in vitro nicht hemmte, während eine äquimolare Menge an Disulfiram 71,8% die Aldehyddehydrogenase hemmte.

2.1.6. Vorkommen von Acetaldehyd im Zigarettenrauch (exogene Zuführung)

Acetaldehyd ist ein wesentlicher Bestandteil des Zigarettenrauchs. NEWSOME (1965) hat relativ hohe Konzentrationen von Acetaldehyd in der Gasphase des Zigarettenrauchs nachgewiesen (81 $\mu\text{g}/40$ ml Zügen). Die Wirkungen des exogen zugeführten Acetaldehyd sowohl auf den Respirationstrakt, als auch auf das Herz-Kreislaufsystem dürfen deshalb nicht unterschätzt werden.

Die toxischen Auswirkungen des Acetaldehyd im Zigarettenrauch auf den Atemtrakt werden im Kapitel 2.4.2. abgehandelt.

2.1.7. Ausscheidung von Acetaldehyd

Auch wenn der größte Teil des Acetaldehyds sofort umgesetzt wird, kann man ihn zum Teil in der Expirationsluft nachweisen (FREUND und O'HOLLAREN 1965).

Diese Autoren fanden, daß Alkoholiker erhöhte Acetaldehydkonzentrationen ausatmen.

Die Ausscheidung durch den Urin konnte ebenfalls bei erhöhtem Blutacetaldehydspiegel festgestellt werden (TRUITT und WALSH 1968).

2.2. Die Freisetzung bestimmter Stoffe im Gewebe durch Acetaldehyd

2.2.1. Katecholaminsekretion durch Acetaldehyd

Unzählige Untersuchungen haben bewiesen, daß Alkoholgenuß eine streßähnliche Zunahme der Urinausscheidung von Katecholaminen und deren Metaboliten zufolge hat (PERMAN - 1960/61, von WARTBURG 1971), sowohl in Tierversuchen, als auch beim Menschen (ABELIN et al 1958, PERMAN 1958a, 1961, ANTON 1965, MENDELSON et al 1969). Diese Untersuchungen gekoppelt mit der Tatsache, daß Acetaldehyd sympathomimetische Wirkungen auf den Blutdruck hat (EADE 1959, PERMAN 1962, WALSH and TRUITT 1968), führen zu der Annahme, daß Acetaldehyd Katecholamine freisetzt.

Werden isolierte Kuhnebenieren mit einem 1 mM Acetaldehydkonzentrat übergossen, so kann man eine dosisabhängige Freisetzung von Katecholaminen feststellen (SCHNEIDER 1974).

Diese Katecholamin-Sekretion kann nicht durch Hexamethonium, Tetracain, oder Entfernung der Ca-Ionen verhindert werden. Die Freisetzung, die in $\mu\text{mol}/\text{min}$ ausgedrückt wird, nimmt mit zunehmender Stimulationszeit zu. Wenn allerdings die Stimulationszeit 6-10 min überschreitet, dann nimmt die freigesetzte Katecholaminkonzentration wieder ab.

Abbildung 5 zeigt die Katecholaminfreisetzung in isolierten Kuhnebenieren.

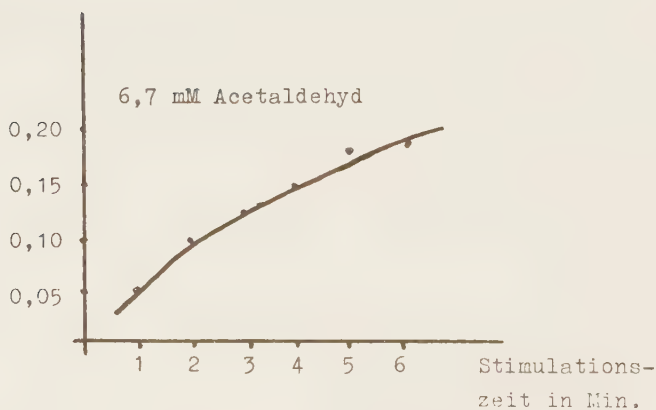
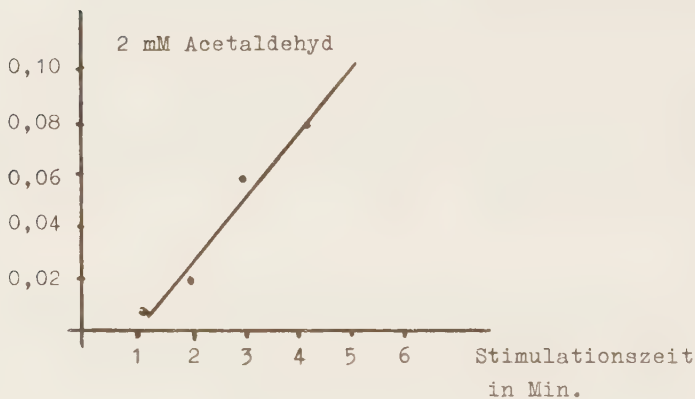
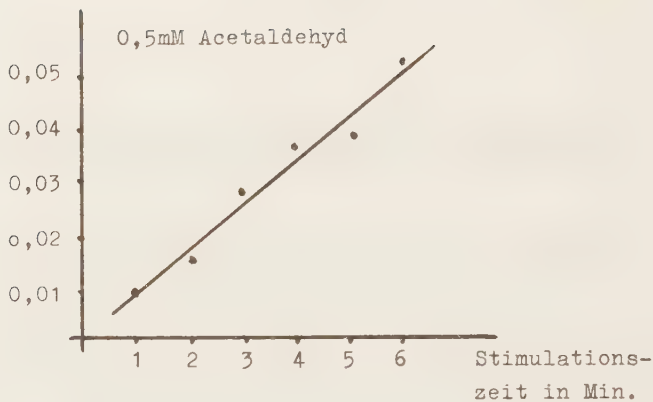


Abbildung 5 : Katecholaminfreisetzung in $\mu\text{M}/\text{min}$ in isolierten Kuhnebennieren nach Behandlung mit verschiedenen Acetaldehydkonzentrationen (0,5 - 2 - 6,7mM) (SCHNEIDER, 1971)

Untersuchungen von SCHNEIDER (1971) haben ergeben, daß für die Freisetzung von Katecholaminen Acetaldehydkonzentrationen von über 1 mM benötigt werden. Aufgrund dieser Beobachtungen ist zu überlegen, ob dieser Reaktion überhaupt physiologische Bedeutung zugesprochen werden kann.

WALSH (1969) jedoch berichtet über positiv inotrope Antworten von isolierten Meerschweinchenherzen, die einer Acetaldehydkonzentration von 0,3 mmol/l, 24 min lang ausgesetzt waren. Andere Untersuchungen von SCHNEIDER (1974) zeigen, daß man sogar bei noch niedrigeren Acetaldehydkonzentrationen eine kontraktile Antwort erhält, wenn nur die Stimulationszeit entsprechend verlängert wird.

Katecholaminsekretion wurde bis zu einer Acetaldehydkonzentration von $1,5 \times 10^{-5}$ mol erhalten. Hier liegen wir in Konzentrationsbereichen, die bei dem Genuß von Alkohol vorliegen. PERMAN (1958) untersuchte die Menge an Adrenalin und Noradrenalin, die durch Acetaldehyd freigesetzt wird und stellte fest, daß bei Verabreichung von 7,5 - 50 mg/kg Acetaldehyd eine beträchtlich erhöhte Sekretion zustandekommt. Dabei wird mehr Adrenalin als Noradrenalin freigesetzt. Folgende Tabelle soll die Adrenalin- und Noradrenalinfreisetzung in den Nebennieren vor und nach Acetaldehydbehandlung wiedergeben.

Nebennierensekretion in $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$		Acetaldehydverabreichung in mg/kg	Nebennierensekretion nach Acetaldehydverabreichung	
Adrenalin	Noradrenalin		Adrenalin	Noradrenalin
4,3	16,9	7,5	11,2	26,8
4	27,4	11,7	16,2	45,5
5,4	11,5	18,5	26,0	39,2

Tabelle 4 : Adrenalin- und Noradrenalinfreisetzung vor und nach Acetaldehydbehandlung (PERMAN 1958)

Es ist wenig darüber bekannt, wie Acetaldehyd die Amine freisetzt. In einer Untersuchung von SCHNEIDER (1960) wird die Wirkungsweise von Acetaldehyd mit Carbachol verglichen. Carbachol verursacht die Freisetzung der Katecholamine aus dem Nebennierenmark durch Exocytose, einem Prozeß, der die Freisetzung von Adeninnukleotiden und löslichen Proteinen von den Granulaansammlungen der Chromaffinzellen miteinschließt (SMITH 1968). Acetaldehyd dagegen scheint nicht durch Exocytose die Katecholaminsekretion zu bewirken, da keine Proteine, oder andere Zellbestandteile wie Lactatdehydrogenase oder lysosomale Desoxiribonuclease mit freigesetzt werden. Acetaldehyd stimuliert die Freisetzung von Adeninnukleotiden, aber nicht in so hohem Maße wie Carbachol. Nun gibt es zwei Hypothesen, wie Acetaldehyd wirkt:

- 1.) Freisetzung der Katecholamine durch allgemeine Zellysis
- 2.) Freisetzung der Katecholamine durch direkte Wechselwirkung zwischen Acetaldehyd und den Chromaffingranulas.

Die zweite Möglichkeit schließt Änderungen der Chromaffingranula-Membranstruktur mit ein, und / oder Änderungen des Katecholaminbindungskomplexes mit den Granula.

Die erste Hypothese ist auszuschließen, da durch Lyse auch andere Zellinhaltsstoffe freigesetzt würden. Die zweite Hypothese wird durch die Beobachtung gestärkt, daß Acetaldehyd Katecholamine von isolierten Chromaffingranulas freisetzt. Der relativ kleine Betrag an freigesetzten Adeninnukleotiden kommt wahrscheinlich daher, daß die höher molekularen Adeninnukleotide die Membran nicht so gut passieren können. Es gibt nicht sehr viele Anhaltspunkte, wie die Wechselwirkung von Acetaldehyd mit den Zellen aussehen könnte. Eine Möglichkeit ist die, daß Acetaldehyd mit der primären Aminogruppe von Norepinephrin eine Schiff'sche Base bildet, eine leicht reversible Reaktion.

Diese hypothetische Reaktion könnte Destabilisierung der Norepinephrin-Chromaffingranulavorräte erzeugen, und somit eine Freisetzung von Katecholaminen ermöglichen. Andererseits ist es möglich, daß Acetaldehyd Katecholaminfreisetzung durch Veränderung der Chromaffin-Granulamembran bewirkt. Bei niederen Acetaldehydkonzentrationen ist diese Membranveränderung reversibel. Hohe Acetaldehydkonzentrationen jedoch verursachen irreversible Zellschädigungen. Es wäre von großer Bedeutung für das Verständnis der Pharmakologie von Alkohol und Acetaldehyd, wenn man mehr über die Probleme der Wirkungsweise von Acetaldehyd wüßte.

2.2.2. Tetrahydroisoquinolinfreisetzung durch Acetaldehyd

Isolierte Nebennieren von Kühen wurden 1 Stunde lang mit 23 mM Acetaldehyd übergossen. Danach fand man Tetrahydroisoquinolin (TIQ) in der Lösung. Rein biochemisch gesehen ist TIQ ein Kondensationsprodukt des Acetaldehyds mit endogenem Epinephrin und Norepinephrin. Das TIQ, das in der Lösung gefunden wird, stammt entweder von einer Synthese des Acetaldehyds aus der Lösung mit Katecholaminen, oder Freisetzung von schon vorgeformten Alkaloiden der Nebenniere. Die zweite Annahme erscheint wahrscheinlicher, da der Versuch mit eisgekühlter Lösung durchgeführt wurde und dadurch keine Kondensation zwischen Katecholaminen und Acetaldehyd zustandekommen kann (COHEN and COLLINS 1970).

Außerdem konnte man trotzdem Tetrahydroisoquinolin in der Lösung vorfinden, obwohl man die Drüsen 60 Minuten mit Tyrode Lösung gespült hatte, um Acetaldehyd zu entfernen. Und drittens ist bekannt, daß Tetrahydroisoquinolin durch Stimulation mit Acetylcholin oder Karpachol freigesetzt wird.

Da nun Acetaldehyd Katecholamin aus isoliertem Granula freisetzt, ist es wahrscheinlich, daß er gleichzeitig Tetrahydroisoquinolin freisetzt, das ebenfalls dort gebunden ist. Diese Annahme wurde durch Versuche von COHEN (1972) bestätigt. Es wurde nun festgestellt, daß Tetrahydroisoquinolin sowohl in adrenergen Neuronen wie auch in der Neoneurone Mark während Alkoholkonsums gebildet wird, und daß Tetrahydroisoquinolin in vivo eine Funktion als falscher Transmitter übernimmt (COHEN 1971, COHEN und COLLINS 1970).

Wichtige Kriterien für einen falschen Neurotransmitter sind, daß die Verbindungen an demselben Ort wie der physiologische Transmitter vorliegen, und daß sie durch Nervstimulationen freigesetzt werden. Diese beiden Kriterien werden von Tetrahydroisoquinolin-Alkaloiden erfüllt (COHEN 1972).

HEIKKILA et al stellten 1971 fest, daß Tetrahydroisoquinolin von Ratten aufgenommen wird und sich in den Synapsen ansammelt - zusätzlich blockieren die Tetrahydroisoquinoline die Aufnahme von Katecholaminen und rufen die Freisetzung der Katecholamine von den Synapsen hervor.

Diese Beobachtungen unterstützen die Idee, daß endogen als auch exogen verabreichte Tetrahydroisoquinolin-Alkaloide als falsche Neurotransmitter im Gehirn und an dem sympathischen Nervensystem arbeiten können.

Obwohl noch nicht genügend Beweise vorliegen, darf angenommen werden, daß die Tetrahydroisoquinoline durch ihre Tätigkeit als falsche Neurotransmitter zu einigen Symptomen, wie zum Beispiel Sucht, beitragen, die nach Alkoholgenuß auftreten können.

2.3. Die Wirkung des Acetaldehyds auf das Herz-Kreislaufsystem

2.3.1. Die Wirkung auf das Herz

Die Wirkungen des Acetaldehyds auf das Herz sind gut erforscht. Bei Tierversuchen beobachtete TRUITT (1969) drei verschiedene Effekte.

Bei niedrigen Acetaldehydspiegeln bis zu 10 mg/kg nimmt der Herzschlag sowohl im Menschen, als auch bei Tieren zu. Höhere Dosen von Acetaldehyd, 10-40 mg/kg, wirken als Vaso-pressor und bewirken eine Verlangsamung des Herzschlags. Dies ist der Vasokonstriktion an den Barorezeptoren zuzuschreiben, die einen parasymphatischen Vagusreflex hervorrufen, wodurch der Herzschlag langsamer wird.

Noch höhere Dosen, 50 mg/kg, bewirken eine merkliche Verlangsamung der Herzfrequenz (AKABANE 1960).

Wenn man die Wirkung des Acetaldehyds am isolierten Herz untersucht, so erhält man 2 verschiedene Ergebnisse. Am isolierten Rattenherz verursacht eine Acetaldehydkonzentration von 10 µg/ml einen stimulierenden Effekt, und nach Dosen von 100 µg/ml oder 400 µg/ml wurde die Herzaktivität bedeutend gesenkt (AKABANE 1960).

JAMES und BEAR (1967) verglichen die Auswirkungen von Äthanol und Acetaldehyd auf das Herz. Durch Gabe von 10-100 µg/ml Acetaldehyd konnten sie positive inotrope und chronotrope Antworten am Hundeherz in situ feststellen.

Beide Autoren stellten jedoch gleichzeitig fest, daß Äthanol nur depressorische Eigenschaften besitzt. Er verursacht eine Verlangsamung des Sinusknoten, und eine Verminderung der Amplitude des arteriellen Pulses. Durch Gabe von Atropin oder Reserpin konnte keine Änderung erzielt werden, was besagt, daß diese Auswirkungen nicht durch Vagusstimulation hervorgerufen wird.

1968 machten JAMES und BEAR eine Untersuchung über die Wirkung verschiedener aliphatischer Aldehyde, wobei sie das Schwergewicht der Untersuchungen auf die Struktur des Aldehyds und dessen Wirkungsfähigkeit legten. Dabei stellten sie fest, daß die sympathomimetische Aktivität aliphatischer Aldehyde von der Anwesenheit einer endständigen Aldehyd- und einer freien gegenüberliegenden endständigen Methylgruppe abhängt.

Bei Acetaldehyd war die sympathomimetische Wirkung am stärksten, da er nur aus diesen zwei wesentlichen Gruppen besteht.

WALSH et al (1969) untersuchten sowohl die elektrische als auch die mechanische Wirkung des Acetaldehyds auf den isolierten linken Vorhof von Meerschweinchenherzen. Dabei wurden simultane Aufzeichnungen der Membranpotentiale und isometrischen Kontraktionen gemacht.

0,1 - 30 mmol/l Acetaldehyd bewirkte eine dosisabhängige biphasische Kontraktion des Vorhofs. Niedrige Konzentrationen (0,3 - 3 mmol/l) bewirkten positiv inotrope Antworten, während hohe Konzentrationen (10 - 30 mmol/l) einen negativen inotropen Effekt und Arrhythmien bewirkten.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 6 wiedergegeben.

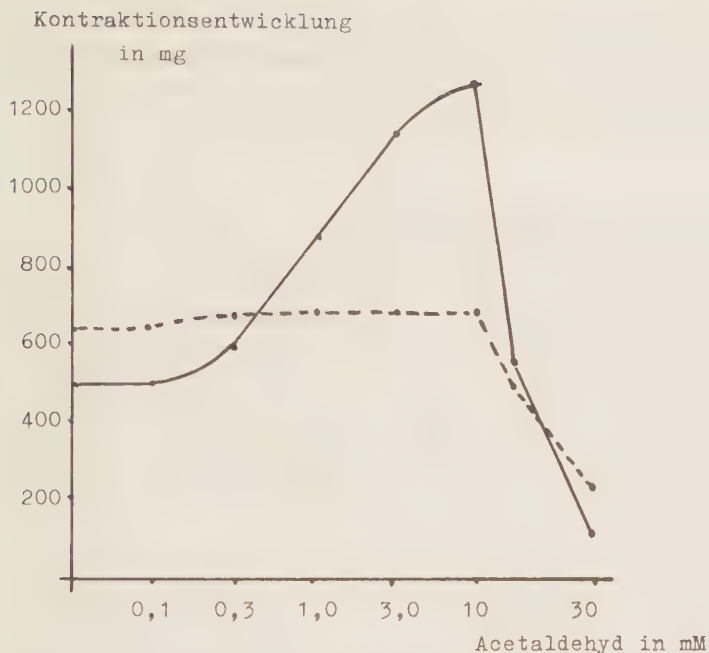


Abbildung 6 : Kontraktionsfähigkeit des Meerschweinherzens in Abhängigkeit von der Acetaldehydkonzentration neun unbehandelten Herzen (—●—) und fünf reserpinvorbehandelten (---●---) (TRUITT 1969)

Vorbehandlung mit Reserpin hemmte den positiv inotropen Effekt der durch Acetaldehyd hervorgerufen wurde, ohne Änderung der negativ inotropen Antwort. Propranolol hemmte jegliche inotropen Effekte. Geringe $\text{CH}_3\text{-CHO}$ - Konzentrationen verursachten Änderungen im Aktionspotential, die denen des Norepinephrins oder Tyramins ähnlich waren.

Es wird angenommen, daß $\text{CH}_3\text{-CHO}$ einen positiv inotropen Effekt durch indirekte sympathische Wirkung und einen negativen inotropischen Effekt durch eine direkte Wirkung auf das Myokard hat.

2.3.2. Die Wirkung auf den Kreislauf

Die ersten Beweise für die aminfreisetzende Wirkung des Acetaldehyds kamen von Untersuchungen des kardiovaskulären Effekts dieses Wirkstoffs. Die Auswirkungen des Alkohols auf das Herz und den Kreislauf wurden oft untersucht (GROLLMAN 1942, LOOMIS 1952, TRUITT 1966, ALEXANDER 1967). Es ist allgemein anerkannt und durch Untersuchungen am isolierten Herz nachgewiesen, daß Alkohol keine physiologische Wirkung auf das Herz ausübt.

REGAN et al (1966) konnten keine bedeutenden Wirkungen auf Coronardurchblutung, Puls, oder arteriellen Blutdruck feststellen, und CONWAY (1968) teilte mit, daß ein erhöhter Alkoholgenuß die Myokardfunktion sowohl senke, als auch erhöhe. Andererseits sind die Wirkungen des Acetaldehyds auf den Kreislauf nicht zu übersehen. Schon 1934 zeigte HANDOVSKY, daß i.v. verabreichter Acetaldehyd in anästhesierten Hunden den Blutdruck stark erhöhte und die Herztätigkeit beschleunigte. Diese Effekte blieben erhalten, selbst nach Entfernung des Ganglion Stellatum, nach Ligatur der Nebennieren und nach Verabreichung von Atropin.

HANDOVSKY schloß daraus, daß die Wirkung des Acetaldehyds peripheren Ursprungs sei. Diese Annahme wurde 1934 durch NELSON bestätigt, der zeigte, daß die sympathomimetische Aktivität des Acetaldehyds durch Cocain verstärkt wurde.

CHRISTANSEN (1951) berichtet, daß die Wirkung von Epinephrin auf den Blutdruck durch Gabe von Acetaldehyd um das hundertfache vergrößert wurde, und daß der Blutdruckanstieg durch adrenolytische Mittel wieder rückgängig gemacht werden kann.

NELSON (1943) und FEINGOLD (1952) demonstrierten zu Genüge, daß diese sympathomimetischen Effekte des Acetaldehyds selbst in Tieren anhielten, deren Nebennierenvenen man abgebunden hatte. Daher darf der sympathomimetische Effekt des Acetaldehyds nicht vollständig durch die Wirkung auf die Nebennieren erklärt werden.

AKABANE et al (1964 + 65) untersuchten ebenfalls die Wirkung des Acetaldehyds auf den Blutdruck. Sie bestätigen, daß die bilaterale Entfernung der Nebennieren die sympathomimetische Wirkung des Acetaldehyds verringert, aber nicht völlig aufhebt.

WALSH (1969) untersuchte die Wirkung von Acetaldehyd an Kaninchen und Katzen und stellte fest, daß Acetaldehyd wie Tyramin ein dosisabhängiges Ansteigen des Blutdrucks bewirkt. Dieser Effekt kann durch Injektion von Phentolamin verhindert werden, einem Mittel, das die β -Rezeptoren blockiert.

Jüngere Untersuchungen von EGLE et al (1972) beschäftigten sich mit der dosisabhängigen Wirkung des Acetaldehyds auf Herz und Kreislauf in anästhesierten Ratten. Dabei stellten sie folgendes fest: Geringe Gaben von Acetaldehyd bis zu 10 mg/kg rufen einen konstanten dosisabhängigen Anstieg des Blutdrucks hervor. Dieser Anstieg wurde leicht durch Nebennierenresektion reduziert.

Eine Vorbehandlung mit Reserpin oder Phentolamin wirkte der Blutdruckerhöhung stärker entgegen. Dies zeigt an, daß Acetaldehyd die Vasokonstriktion über die Freisetzung von Norepinephrin aus dem sympathischen Nervenendigungen bewirkt.

Bei Dosen von 20 mg/kg Acetaldehyd konnte man in den Versuchstieren Blutdruckanstieg und Blutdrucksenkung in einem Verhältnis 1:1 feststellen.

Als die Dosis auf 40 mg/kg Acetaldehyd erhöht wurde, konnte ein deutlicher Blutdruckabfall wahrgenommen werden.

Tabelle 5 auf der folgenden Seite gibt die Ergebnisse von EGLE wieder.

Acetaldehyddosen von 5-20 mg/kg veränderten die Herzfrequenz nicht wesentlich, und die Änderungen die auftraten sind Sekundärererscheinungen, die durch die Blutdruckveränderungen bewirkt werden. Jedoch bei Dosen von 40 mg/kg entsteht eine Bradykardie, wobei nun die Blutdrucksenkung als Nebeneffekt auftritt - dieser depressorische Effekt wurde durch den Vagus hervorgerufen und durch Atropin verringert - durch Vagotomie völlig beseitigt.

ASMUSSEN et al (1948) verabreichten in einer Untersuchung Versuchspersonen 0,2 - 0,7 mg/100 ml Acetaldehyd i.v. Sie beobachteten einen merklichen Anstieg von Puls und Atmung. Unglücklicherweise berichteten sie nichts über den Blutdruck. Es ist aber interessant, daß Acetaldehyd früher in der Klinik mit Erfolg als ein herzstimulierendes Mittel und Vasokonstriktor bei Schock angewendet wurde.

Durchschnittlicher Blutdruck von Kontrollratten $101,8 \pm 3,2$ mm Hg
und mittlere Herzfrequenz $405 \pm 14,5$ pro Minute.

Art der Behandlung	Blutdruck- veränderung	Acetaldehydkonzentration (mg/kg)			
		5	10	20	40
		prozentuale Abweichung vom mittl. Blutdruck			
Kontrolltiere	↑	10,7 ± 1,6	16,7 ± 2,2	22,7 ± 2,0	-
	↓	-	-	41,6 ± 5,4	53,9 ± 5,5
Adrenalektomie	↑	15,8 ± 3,8	9,2 ± 2,2	-	-
	↓	-	10,7 ± 4,7	23,1 ± 6,0	47,6 ± 2,4
Atropin	↑	8,2 ± 1,9	18,9 ± 2,1	30,2 ± 3,0	-
	↓	-	-	4,0 ± 1,1	11,0 ± 2,7
Vagotomie	↑	18,1 ± 3,3	39,7 ± 8,2	30,9 ± 2,2	36,0 ± 5,6
	↓	-	-	-	-

Tabelle 5 : Einfluß verschiedener Behandlungsmethoden auf den Blutdruck
von Ratten ,die mit intravenös veraeichtem Acetaldehyd
vorbehandelt wurden (EGLE 1972)

2.4. Die Toxicität des Acetaldehyds

Viele Untersuchungen haben bewiesen, daß Acetaldehyd als erstes Abbauprodukt des Alkohols einen wesentlichen Teil zu dessen Toxicität beiträgt; d.h., viele toxische Wirkungen, die man früher dem Alkohol zuschrieb, werden nicht durch Äthanol selbst, sondern durch dessen erstes Oxidationsprodukt, den Acetaldehyd, bewirkt. In den letzten Jahren hat sich ein wachsendes Interesse an der Toxicität des Acetaldehyds entwickelt und an seiner möglichen Beteiligung sowohl an der Entwicklung physischer Abhängigkeit als auch an all den anderen Nebeneffekten, die mit dem Alkoholkonsum einhergehen.

In den folgenden Abschnitten wird nun die mögliche Beteiligung des Acetaldehyds an den toxischen Effekten des Äthanol betrachten.

2.4.1. Gegenüberstellung der Toxicität von Acetaldehyd und Äthanol

Acetaldehyd ist 10-30 mal giftiger als Äthanol (AKABANE 1970). Früher schrieb man die Toxicität dem Äthanol zu - bis allmählich erkannt wurde, daß Acetaldehyd als erstes Abbauprodukt des Äthanol giftiger ist.

STOTZ et al (1944) fanden, daß ein Zustand, der der Äthanolvergiftung gleicht, durch Acetaldehyd allein hervorgerufen werden kann.

MAC LEOD (1950) stellte durch Gabe von Disulfiram eine Potenzierung der Äthanolintoxikation bei Ratten fest.

Die hohen Acetaldehydwerte in diesen Tieren ließen aber vermuten, daß Acetaldehyd einen wesentlichen Teil zu der Intoxikation beiträgt. Außerdem beobachtete MAC LEOD, daß intraperitoneale Injektionen von Acetaldehyd Gleichgewichts- und Bewußtseinsstörungen bei Ratten hervorriefen. Diese Symptome waren von kurzer Dauer und die Tiere erholten sich schnell. Eine starke Beeinträchtigung des ZNS konnte bei den Tieren bei Blut- und Gehirnacetaldehydkonzentrationen von 100 - 150 $\mu\text{m}/\text{ml}$ beobachtet werden, während Tiere mit Konzentrationen von 40 - 60 $\mu\text{g}/\text{ml}$ nur geringe Funktionseinschränkungen zeigten.

TRUITT (1971) führte Untersuchungen an Mäusen durch. Acetaldehyd wurde in einer zweiprozentigen Lösung (w/v) intraperitoneal verabreicht und die Blutkonzentration 2,5 min nach Eintritt der hypnotisierenden Wirkung gemessen. Eine Dosis von 275 mg/kg verursachte bei 50% der Tiere Hypnose (ED_{50}) mit einer durchschnittlichen Schlafdauer von 5,5 min. Das Schlafstadium setzte 1,5 min nach der Injektion ein. Die durchschnittliche Blutkonzentration bei den schlafenden Tieren lag bei 108 $\mu\text{g}/\text{ml}$, was in Übereinstimmung mit den Werten von MAC LEOD ist. Vergleicht man die Blutacetaldehydkonzentration von Äthanol und Acetaldehyd, so ruft man mit Acetaldehyd 35 mal eher als mit Äthanol Hypnose hervor. Die Dauer der Hypnose ist dosisabhängig.

Injektionen von 500 mg/kg Acetaldehyd führten innerhalb 15 Minuten nach der Injektion in 50% der Fälle zum Tode (LD_{50}). Die Blutacetaldehydspiegel, die man 3,5 min nach der Injektion von 500 mg/kg maß, betrug 221 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

So ist auch in dieser Hinsicht Acetaldehyd 30 mal giftiger als Äthanol. AKABANE (1960) erzeugte 100% Mortalität in Mäusen durch die i.v. Injektion von 280 mg/kg Acetaldehyd. Bei Ratten betragen die oralen LD_{50} und LD_{90} Werte 15,0 mM/kg und 18,0 mM/kg.

Die pharmakologischen Effekte des Acetaldehyds sind in Tabelle 6 wiedergegeben.

Dosis (mg/kg)	Anzahl der Mäuse	Auswirkung auf die Ver- fassung der Tiere	Schlafzeit in Min.
200	6	Mangel an motorischer Aktivität; Sedierung; Wachzustand leichte Ataxie.	-
250	8	Zunahme der Atemfrequenz Ataxie; einige Tiere schlafen	$3,0 \pm 0,5$
275	10	ED ₅₀ für die hypnotisierende Wirkung des Acetaldehyds; motorische Inkoordination nach 1 min.	$5,5 \pm 0,6$
300	6	1min. Ataxie; nach 1,5 min Schlaf	$7,8 \pm 0,4$
400	6	Alle Tiere schlafen; keuchen; schwere Vergiftungserscheinungen	$12,1 \pm 1,2$
500	8	LD ₅₀ , 50% Mortalität innerhalb 15 min. nach der Injektion; die Anderen Tiere schlafen	$23,4 \pm 2,1$
600	5	Alle Tiere sterben innerhalb 12 min. nach der Injektion durch Lähmung des respiratorischen Traktes	-

Tabelle 6 : Dosiswirkungsbeziehung bzgl. Toxizität von i.p. verabreichtem Acetaldehyd bei Mäusen (TRUITT 1971)

Beim Menschen wirken höhere Konzentrationen von Acetaldehyd reizend auf Schleimhäute und allgemein narkotisierend auf das ZNS. Acetaldehyd verursacht Katarrhe der Luftwege, Krampfhusten mit Erstickungsgefühl und beschleunigte Herzstätigkeit, außerdem Kopfschmerzen, Bewußtseinsstrübung mit Bronchitis, Pneumonie oder Lungenödem. Die Dämpfe bewirken Tränenfluß, Konjunktivitis, Rhinitis und Anosmie. Oral ist das Vergiftungsbild demjenigen der Äthylalkoholvergiftung ähnlich. Bei chronischer Einwirkung sind Schädigungen der Gefäßwandungen und Bindegewebswucherungen in der Leber beobachtet worden, außerdem Konjunktivitis und Dermatitis (F. KOLLSCH 1973).

2.4.2. Toxische Effekte des exogen zugeführten Acetaldehyds auf den Respirationstrakt

Acetaldehyd wird in der Gasphase des Zigarettenrauchs in relativ hohen Konzentrationen ($81 \mu\text{g}/40 \text{ ml}$) gefunden (NEWSOME 1965). Die Konzentrationen betragen $81 \mu\text{g}$, wenn man ein Volumen von 40 ml inhalierte.

Von Untersuchungen, die sich mit den ciliostatischen und cytotoxischen Effekten von Tabakrauch beschäftigen, ist es bekannt, daß Acetaldehyd eine der giftigsten Komponenten in der Gasphase des Tabakrauchs ist.

Eine Untersuchung von WYNDER und HOFFMAN (1967) hat gezeigt, daß die Bildung von Trachealtumoren in Hamstern, die mit Diethylnitrosamin behandelt wurden, durch Gabe von Acetaldehyd begünstigt wurden.

FELNER und BRAVEN (1968) stellten die Hypothese auf, daß Acetaldehyd freies Zellcystein und andere Aminothiole inaktiviere, die das Bronchialepithel gegen ionisierende und alkylierende Mittel schützen.

Alexander KRUYSSSE (1975) untersuchte zwanzig Hamster, die wiederholt Acetaldehyddämpfen mit Konzentrationen von 0,390, 1,340 und 4,560 ppm 90 Tage lang ausgesetzt wurden.

Die Acetaldehydkonzentrationen von 4,560 ppm hatten ganz deutliche toxische Wirkungen. Ein Rückgang des Wachstums der Tiere konnte beobachtet werden. Schwerwiegende histopathologische Veränderungen des Respirationstraktes zeigten sich bei allen Tieren. Man konnte Veränderungen in der Nasenhöhle im Larynx, in den Bronchien und in der Lunge feststellen. Pathophysiologische Folgen waren Rhinitis, Nekrose, und Metaplasien des respiratorischen und olfaktorischen Epithels; ferner bildeten sich die subepithelialen Drüsen und Rarefifikationen der knöchernen Anteile der Nase zurück. Eine nekrosierende Rhinitis konnte oft im dorsomedialen Teil der Nasenhöhle entdeckt werden. In diesem Teil verschwanden die subepithelialen Drüsen und die Submukosa wurde durch vermehrte Fibrocytenbildung verdichtet. Große Anteile der nasomaxillären und ethmoidalen Region waren mit verhorntem und flachen kuolischen Epithel bedeckt. Schichtoildung und Keratinisierung wurden häufig beobachtet. Man fand, daß der nasomaxilläre Knochen und die anteriore Hälfte des Nasenseptums mit einem dicken, keratinisierten Epithel bedeckt war.

Gebiete im Larynx, die sonst eigentlich durch normales Respirationsephithel bedeckt sind, waren oft mit stratum squamosum oder durch keratinisiertes Epithel bedeckt. Entzündliche Veränderungen der Trachea stellte man bei Acetaldehydkonzentrationen von 4,560 ppm fest. Bei einigen Tieren betraf der entzündliche Prozess nur die Lamina Propria, während sich bei anderen Tieren eine starke Tracheitis entwickelte. Gewöhnlich ragten kleine Knötchen von Granulationsgewebe in das Lumen der Trachea hinein. Sie wurden durch undifferenzierte ein- oder mehrreihige Epithelschichten bedeckt.

Insgesamt läßt sich feststellen, daß die Veränderungen des Respirationstraktes in den oberen Segmenten stärker ausgeprägt waren, als in den tieferen Abschnitten.

Dies stimmt mit den Beobachtungen an Hunden (EGLE et al 1972) überein, wo EGLE eine größere Aufnahme von eingeatmeten Acetaldehyd im oberen als im unteren Teil des Respirations-Traktes nachwies.

Bei Konzentrationen von 1,340 ppm konnte man eine Gewichtszunahme der Nieren und leichte hyper- und mataplastische Veränderungen des Tracheaepithels beobachten. Die Veränderungen des Respirationstraktes waren nicht so auffällig wie bei den höheren Acetaldehydkonzentrationen von 4,560 ppm.

Bei Konzentrationen von 0,390 ppm konnten keine toxischen Effekte des Acetaldehyds festgestellt werden.

Katzen, die man einige Stunden lang Acetaldehydkonzentrationen von 1,100 ppm aussetzte, zeigten Veränderungen an den Mukosamembranen (IWANOFF 1911). Auf Grund dieser Untersuchungen schlug COOK (1954) eine maximal zulässige Expositionskonzentration von 200 ppm für Fabrikarbeiter vor. Diese Konzentration wurde bei einem achtstündigen Arbeitstag als ungefährlich angesehen. 1971 reduzierte aber die amerikanische Konferenz of Governmental Industrial Hygienists die zulässige Acetaldehydkonzentration von 200 ppm auf 100 ppm. Diese Werte stehen in Übereinstimmung mit den Werten der obigen Untersuchung von KRUYSSSE (1975), der feststellte, daß Acetaldehydkonzentrationen von 0,390 ppm keine toxischen Effekte bewirken. Es ist aber wichtig zu erwähnen, daß Acetaldehydkonzentrationen von 1,340 ppm, die im Respirationstrakt von Goldhamstern histopathologische Schäden anrichteten, in frischem Zigarettenrauch gefunden werden.

EGLE (1972) untersuchte die Auswirkungen, die Acetaldehyd im Zigarettenrauch auf Blutdruck und Herzfrequenz von Ratten hat.

Anästhesierte Ratten inhalierten unterschiedliche Konzentrationen von Acetaldehyd (0,5 - 30 $\mu\text{g/ml}$) in Intervallen von einer Minute, wobei Herzfrequenz und arterieller Blutdruck gemessen wurden. Bei Acetaldehydkonzentrationen von 3,0 $\mu\text{g/ml}$ und höher konnte ein deutlicher Blutdruckanstieg beobachtet werden. Konzentrationen von 12 und 25 $\mu\text{g/ml}$ erhöhten merklich die Herzfrequenz (siehe Tabelle 7).

Acetaldehydkonzentration Luft		Blutdruck in %-Veränderung	Pulsrate in %-Veränderung
$\mu\text{g/ml}$	ppm	gegenüber Normalwerten ↑ erhöht , vermindert ↓	
0,5	278	↑ 2,5 ± 2,3	↓ 1,6 ± 0,9
1,0	556	↑ 0,5 ± 1,3	↑ 1,4 ± 0,7
3,0	1668	↑ 5,5 ± 1,8	↓ 0,3 ± 0,9
10,0	5560	↑ 9,6 ± 1,5	↑ 0,8 ± 0,9
12,0	6672	↑ 16,6 ± 3,3	↑ 2,3 ± 1,0
25,0	13900	↑ 21,4 ± 4,2	↑ 3,4 ± 1,0
30,0	16680	↑ 24,0 ± 3,2	↑ 3,0 ± 1,0

Tabelle 7 : Auswirkungen der Inhalation von Acetaldehyd bei 93 Ratten ; (je 150 Expositionen) auf den Blutdruck und die Pulsfrequenz (EGLE 1972)

Während NEWSOME eine Acetaldehydkonzentration im Zigarettenrauch von 81 μg bei 40 ml Zügen feststellte, findet EGLE diesen Wert zu hoch gegriffen, da diese Konzentrationen erheblichen Schwankungen unterliegen.

EGLE findet es unwahrscheinlich, daß Blutdruck- und Herzfrequenz ausschließlich von den Acetaldehydkonzentrationen des Zigarettenrauchs beeinflusst werden, da die Konzentrationen relativ gering sind. Aber er schließt nicht aus, daß durch Alkoholgenuß und Rauchen die additive Wirkung des Acetaldehyds erheblich vergrößert wird und es dadurch nach jahrelangem Genuß zu kardiovaskulären Erkrankungen kommen kann.

2.4.3. Kardiomyopathien hervorgerufen durch endogen zugeführten Acetaldehyd

Acetaldehyd weist sympathomimethische Aktivitäten auf, indem er endogene Katecholamine in vitro (GREENBERG und COHEN 1973, O'NEILL und RAHWAN 1975, RAHWAN et al 1974) und in vivo WALSH und TRUITT(1968) freisetzt. Dieser Effekt steht im Zusammenhang mit der Entwicklung von Kardiomyopathien bei Alkoholikern (JAMES et al 1967).

Wie unter 2.3.1. aufgeführt, wirkt Acetaldehyd direkt auf das Herz ein. Die kardiale Stimulation tritt gewöhnlich bei Acetaldehydkonzentrationen auf, wie sie nach Alkoholgenuß vorkommen und sie gleicht in ihrer Auswirkung ganz der, die man bei experimenteller Verabreichung von Acetaldehyd i.v. bei Testpersonen erzielt.

Wenn man die mögliche Rolle des Acetaldehyds an der Entstehung von Kardiomyopathien untersucht, ist es von Bedeutung anzugeben, daß chronische Alkoholiker nicht die Fähigkeit verlieren Äthanol in Acetaldehyd überzuführen, und daß dieser Vorgang bei ihnen noch schneller abläuft, als bei Nichtalkoholikern, obwohl bei ihnen die Leber häufig angegriffen ist.

Acetaldehyd stimuliert das Herz durch Freisetzung von Norepinephrin aus den Vorräten des Myokards. Es wurde jedoch kürzlich gezeigt, daß bei Herzversagen, das durch Blutrückstau verursacht wird, ein Mangel an Norepinephrin vorliegt. Wenn das Herz bei einem Alkoholiker schon erkrankt ist, dann kann sich die Entleerung seiner Katecholaminvorräte nur schädlich auswirken, vor allem wenn dies wiederholt und über einen langen Zeitraum geschieht. Zusätzlich zu den negativen Effekten der Norepinephrin-Freisetzung bewirkt die akute Stimulation des Herzens durch Norepinephrin eine weitere Schwächung des schon geschwächten Herzmuskels. Dies ist insbesondere auch dann der Fall, wenn gleichzeitig Substanzen (einschließlich Äthanol) mit kardiodepressiver Wirkung vorhanden sind. Ferner kann eine chronische Herzstimulation durch Katecholamine direkt das Myokard angreifen und schädigen (van VLEIT 1966).

Darüber hinaus setzt Acetaldehyd auch Serotonin frei. Serotonin hat nur einen schwachen negativen chronotropen Effekt auf den Sinusknoten (JAMES 1964), aber unter gewissen Umständen wirkt es stimulierend auf das Herz (SCHNEIDER 1954). Ob dies eine große Rolle bei den Kardiomyopathien bei Alkoholikern spielt, ist noch nicht erforscht, aber es scheint, daß die Norepinephrinfreisetzung durch Acetaldehyd für Herzerkrankungen von großer Bedeutung ist.

Es wäre noch zu klären, warum bei Patienten, die die gleiche Menge an Alkohol zu sich nehmen und dieselbe Nahrung bekommen, nur einige Herzerkrankungen bekommen, und die anderen nicht. Zweifellos spielen hier persönliche, individuelle Unterschiede bei der Freisetzung von Norepinephrin durch Acetaldehyd eine Rolle. Jene Patienten mit großen Vorräten an myokardialen Norepinephrin werden während der akuten Wirkung des Acetaldehyds sehr stark stimuliert, während solche mit geringeren Vorräten weniger stark stimuliert werden.

Ähnlich müssen auch Unterschiede in der Fähigkeit der Resynthese verbrauchten Norepinephrins vorhanden sein. Diejenigen Alkoholiker, bei denen die Resynthese von Norepinephrin schneller vonstatten geht, werden nicht so schnell Herzerkrankungen bekommen, wie solche, bei denen die Auffüllung der myokardialen Norepinephrin-Vorräte länger dauert.

Eine weitere Möglichkeit der Entstehung von Kardiomyopathien besteht in der Hemmung der myokardialen Proteinsynthese durch Acetaldehyd. ROTHSCCHILD et al (1971) stellten fest, daß durch Alkohol die Kapazität der Leber, Albumin zu synthetisieren, um ein Drittel herabgesetzt wird. Sie untersuchten nun, ob dies auch für das Herz zutrifft und beobachteten, daß Acetaldehyd bei Konzentrationen, die einen deutlichen chronotropen und inotropen Effekt hervorriefen, die Proteinsynthese des totalen kardialen Proteins hemmte.

Die Proteinsynthese nahm unter Anwesenheit von Acetaldehyd in beiden Ventrikeln trotz erhöhter chronotroper und inotroper Effekte merklich ab. Der Mechanismus, wie Acetaldehyd trotz seiner stimulierenden Effekte, als ein Proteinsynthese-Hemmer im Herz wirkt, ist unklar, aber es darf angenommen werden, daß Acetaldehyd durch Inhibition der myokardialen Proteinsynthesen kardiale Myopathien hervorrufen kann.

3.4.4. Toxische Erscheinung der Disulfiram-Äthanolreaktion durch (endogenen) Acetaldehyd

1937 wurde zum erstenmal von WILLIAMS beobachtet, daß Arbeiter in der Gummi verarbeitenden Industrie, die Tetramethylthiuramdisulfid (TMTD) ausgesetzt waren, eine Überempfindlichkeit gegen Äthanol zeigten.

Er schlug vor, Tetramethylthiuram-Disulfid als ein Mittel zur Alkoholbekämpfung zu verwenden. Die Aroeiter, die mit TMTD in Berührung kamen, entwickelten eine Hypersensivität gegenüber Äthanol (JAKOBSEN 1950).

Das Syndrom, das ziemlich heftig ist, wird als Disulfiram-Alkoholreaktion bezeichnet, und tritt bei der Einnahme von Alkohol + Disulfiram auf (HALD, JACOBSON 1948). Es äußert sich in Rötung des Gesichts, Dilatation der skleralen Blutgefäße, hervortretenden Augen, Herzklopfen, Zittern, Atemnot, Erbrechen, Kopfschmerzen und manchmal Kollaps. Diese Symptome werden insbesondere von einem diastolischen Blutdruckabfall und von EkG-Abweichungen begleitet, vor allem Abflachung der R-Zacke, Senkung des ST-Segmentes, und Verschwinden einer vorbestehenden "Linksverschiebung" (RABY 1953).

Einige Fälle einer tödlich endenden Disulfiram-Alkoholreaktion wurden berichtet (JAKOBSEN 1952, ALHA et al 1957). Das Erscheinen und Verschwinden der Disulfiram-Alkoholreaktion stimmt mit dem Anstieg und Abfall des Blutacetaldehyds überein (RABY 1954). ASMUSSEN and LARSEN (1948b) konnten einige Erscheinungen der Reaktion reproduzieren, indem sie Acetaldehyd einigen Versuchspersonen injizierten, die nicht mit Disulfiram vorbehandelt waren.

Es wurde schon oft bewiesen, daß Disulfiram den Acetaldehydmetabolismus hemmt, aber es wurde bisher noch kein ausschließlicher Beweis gebracht, daß die Anhäufung von Acetaldehyd allein verantwortlich für die klinischen Erscheinungen der Disulfiram-Äthanol-Reaktion ist. Die adrenerge, konstriktorische Wirkung des Acetaldehyds widerspricht der Hautrötung und der Dilatation der skleralen Blutgefäße und ebenso kann die Hypotonie bei Alkoholikern, die mit Disulfiram bei geringen Alkoholgaben behandelt werden, nicht allein durch die Anhäufung von Acetaldehyd erklärt werden (FORNEY and HARGER 1965).

Dieser scheinbare Widerspruch führte WAGNER (1957) zu der Überlegung, daß andere Substanzen, die unspezifisch neben dem chemischen Nachweis des Acetaldehyd mitbestimmt wurden, für dieses Syndrom verantwortlich gemacht werden könnten.

In neueren Untersuchungen schrieben CASIER und MERLEVEDE (1962) die Reaktion einer hypothetischen Verbindung zwischen Alkohol und Disulfiram zu.

Daß Acetaldehyd seinerseits eine depressorische Wirkung in Gegenwart des Disulfirams ausüben kann, stellte PERMANN (1962) ausführlich dar, aber er beachtete die Daten nicht und schrieb den Unterdruck bei der Disulfiram-Alkoholreaktion einigen anderen Metaboliten zu.

Die Erklärung, daß Disulfiram die Dopamin - β -Hydroxylase bei der Synthese von Norepinephrin hemmt (GOLDSTEIN et al 1964, MUSACCHIO et al 1964, 1966) lieferte neue Erkenntnisse für den möglichen Mechanismus der Disulfiram-Alkohol-Reaktion. Die Hemmung durch Disulfiram macht dies zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt und führt zu einer Abnahme des Norepinephrin in kardiovaskulären Organen (MUSACCHIO et al 1966 b), Nebennieren (FULLER and SHODLY 1968), Milz, Iris, Herz (THEONEN et al 1967) und Gehirn (GOLDSTEIN and NAKAJIMA 1967). Acetaldehyd wirkt indirekt über Norepinephrin-freisetzung als Vasopressor; sinken die Norepinephrin-vorräte durch Disulfiramhemmung der Dopamin - β -Hydroxylase, so nimmt die vasopressorische Wirkung von Norepinephrin ab und Acetaldehyd wirkt nun "direkt" auf das Herz-Kreislaufsystem als Depressor.

Das Absinken der Norepinephrin-Vorräte kann aufgehoben werden und die vasopressorische Wirkung durch Tyramin kann wieder hergestellt werden, durch Infusion von Norepinephrin, aber nicht durch Dopamin oder Methyl-Dopa (MUSACCHIO et al 1966).

Abschließend lassen sich 4 Punkte zusammenfassen, die zur Erklärung der toxischen Disulfiram-Äthanolreaktion beitragen:

- 1.) Disulfiram hemmt die Aldehyd-Dehydrogenase, dadurch entstehen erhöhte Acetaldehydspiegel.
- 2.) Erhöhte Acetaldehydspiegel setzen Norepinephrin frei, dadurch kommt eine vorübergehende Vasokonstriktion zustande.
- 3.) Disulfiram blockiert aber auch die Dopamin- β -Oxidase, wodurch die Norepinephrin-Vorräte in den Zellen abnehmen und eine Resynthese von Norepinephrin verhindert wird.
- 4.) Wenn die Norepinephrin-Vorräte erschöpft sind, wirkt Acetaldehyd direkt auf Herz, Muskeln und Blutgefäße, indem er die charakteristischen Symptome wie Hypotonie und andere toxische Effekte wie Erbrechen, Kopfschmerzen, Herzklopfen, Atemnot, Dilatation der skleralen Blutgefäße, Blutdruckabfall, was manchmal bis zum Schock führen kann, bewirkt.

2.4.5. Toxische Schädigung von Gewebszellen durch (endogenen) Acetaldehyd

Acetaldehyd hat toxische Auswirkungen auf Gewebszellen in vitro (PACE 1960). Über die Wirkung von Acetaldehyd auf die verschiedenen Zellen in vivo ist nicht viel bekannt. WATALABE und SUGIMOTO (1956) beobachteten an Ratten, die wiederholte subkutane Injektionen von Acetaldehyd bekamen, vier Fälle von Sarkomen.

PACE stellte Untersuchungen an über den Kurzzeit- und Langzeiteffekt von Acetaldehyd auf verschiedene Gewebszellen. Bei den Kurzzeitexperimenten, die 15 Minuten bis 14 Tage dauerten, stellte sich heraus, daß Acetaldehydkonzentrationen von 8,0 mg/ml und 2,0 mg/ml toxisch wirkten, und die Zellen "fixierten". Bei den Langzeitexperimenten wurden Konzentrationen von 0,01 mg und 0,05 mg Acetaldehyd pro ml verwendet. Bei diesen Konzentrationen erschien die Zellproliferation normal, oder sogar stimuliert (außer bei den Leberzellen).

Dies führt zu folgenden Fragen:

Hält diese Stimulation solange an, wie die Zellen dem Acetaldehyd ausgesetzt sind ?

Kehren die Zellen zu ihrer normalen Wachstumsgeschwindigkeit zurück und fahren dann mit der Proliferation fort, als wäre kein Acetaldehyd vorhanden ?

Die Ergebnisse machen es offensichtlich, daß eine Acetaldehydkonzentration von 0,5 mg/ml für die Leberzellen toxisch ist; Zellkulturen, die über 23 Tage solchen Acetaldehydkonzentrationen ausgesetzt waren, erholten sich nicht mehr, vielmehr waren sie 3 - 7 Tage später abgestorben.

Leberzellen, die einer Konzentration von 0,01 mg/ml ausgesetzt waren, vermehrten sich in den ersten 23 Tagen gut, jedoch nach 82 Tagen machten sich die toxischen Effekte des Acetaldehyds bemerkbar. Brachte man die Leberzellen nach 72 Tagen in das Kontrollmedium zurück, so erholten sie sich nicht mehr; alle Zellen, die dieser Konzentration 148 Tage lang ausgesetzt wurden, starben, wenn man sie in das Kontrollmedium zurückbrachte.

2.4.6. Toxische Wirkung des Acetaldehyds auf das ZNS

In jüngster Zeit sind etliche Angaben über die Wirkung des Acetaldehyds auf Gehirnfunktionen gemacht worden. Wenn man Versuchspersonen oder -Tieren Alkohol verabreicht, nehmen mit zunehmender Intoxikation die kortikalen Frequenzen im Elektroenzephalogramm (EEG) ab (HOBERG und MARTENS 1955).

Es ist auch bekannt, daß Alkohol eine deutliche Trennung zwischen der elektrischen Aktivität des Neokortex und der des limbischen Systems hervorruft; am offensichtlichsten ist diese Trennung, wenn die Blutalkoholkonzentration 300 mg/100 ml übersteigt. Deswegen stellt man die Hypothese auf, daß so ein trennender Effekt des Alkohols auf den cerebralen Kortex einige Verhaltensweisen bei akuter Alkoholvergiftung erklärt, einschließlich der Euphorie.

Die anscheinend stimulierende Wirkung des Alkohols wurde durch die zusätzliche Aktivität des limbischen Systems bei gleichzeitiger, deutlicher Verminderung der Kontrollmechanismen des Neokortex erklärt.

AKABANE et al (1964c) konnte keine Trennung der EEG-Aktivitäten zwischen Neokortex und Hippocampus bei niedrigen Blutalkoholkonzentrationen, die Euphorie erzeugten, feststellen. Stattdessen konnte bei geringer Alkoholvergiftung eine deutliche Aktivierung des Neokortex beobachtet werden.

HOLMBERG und MARTENS (1955) fanden ebenfalls, daß die Verlangsamung des EEG's eine Zunahme der EEG Frequenzen vorausging und in einigen Fällen konnte man bei Versuchspersonen über einen weiten Bereich eine große Aktivität beobachten.

OGATA führte 1964 eine Untersuchung durch über die Wirkung des Acetaldehyds auf den niederen Hirnstamm und die höheren cerebralen Strukturen. Er beobachtete eine bedeutende Zunahme der elektrischen Aktivität des Gehirns, die nicht durch eine Durchtrennung des Hirnstamms auf Höhe der Pons beseitigt wurde, und die nicht auf Grund von erhöhtem Blutdruck durch Acetaldehydinjektion zustande kam.

OGATA (1964) nimmt an, daß der Acetaldehyd, der während der Alkoholoxidation gebildet wird, eine Rolle bei der Entstehung der kurzandauernden kortikalen Aktivierung des "schnellen" EEG während der Alkohol-Vergiftung spielt. Die sympathomimetischen Amine, Epinephrin, Norepinephrin und Amphetamin wirken ähnlich und produzieren ebenfalls eine EEG-Aktivierung. Deshalb wurde die Hypothese entwickelt, daß Acetaldehyd auf die Katecholaminvorräte einwirkt und somit die EEG-Aktivierung bewirkt.

BECK et al (1968) berichteten auch über die cerebrokortikale Aktivierung und Aufhebung der Sedierung durch Acetaldehyd und bestimmte biogene Amine und durch Reaktionsprodukte des Acetaldehyds in Kaninchen. Deswegen ist anzunehmen, daß die euphorischen, halluzinatorischen und zentralstimulierenden Effekte, die während bestimmter Phasen der Alkoholvergiftung beobachtet werden, von dem Stoffwechselprodukt des Alkohols, dem Acetaldehyd, bewirkt werden.

Es kann sein, daß die relativen Äthanol- und Acetaldehydblutspiegel wichtig sind für die ZNS-stimulierenden Effekte des Alkohols. Z.B. sind die Acetaldehydkonzentrationen in Relation zu den Äthanolwerten hoch, wenn die Blutäthanolkurve noch ansteigt, und zu diesem Zeitpunkt kann man Euphorie beobachten.

Ähnlich ist es bei Entzug von Alkohol, wo die Acetaldehydspiegel relativ hoch sind im Vergleich zu den Äthanolkonzentrationen, und wo man halluzinatorische Symptome überwiegend bei Alkoholikern beobachten kann. Zu diesen Zeiten dominieren die Effekte des Acetaldehyds.

Eine weitere Hypothese ist, daß für die Entstehung der halluzinatorischen Symptome bei Alkoholvergiftung die aminfreisetzende Wirkung des Acetaldehyds verantwortlich ist. Dies wird auch durch die Aussage von MENDELSON (1969) unterstrichen, der eine Verlängerung der vermehrten Katecholaminexkretion an Alkoholikern mit Entzugserscheinungen beobachtete.

Ähnlich untersuchte CARLSSON und HAGGENDAL (1967) die Plasmaspiegel nach Norepinephrin bei Alkoholikern mit Alkoholentzug. Wenn Alkoholikern der Alkohol entzogen wird, kann man excitatorische Symptome wie Tremor, nervöse Spannungen, Halluzinationen, erhöhten Herzschlag und Dilatation der Pupillen beobachten. Ihre Experimente demonstrierten erhöhte Plasmaspiegel 13-24 Stunden nach dem letzten Alkoholgenuß bei männlichen Testpersonen.

Diese Information führte sie zu der Hypothese, daß die aminfreisetzende Wirkung des Acetaldehyds zu den ZNS-Stimulationen des Äthanols führt. Diese Hypothese basiert auf den Erkenntnissen über die Änderungen des Gehirn-Norepinephrins nach Alkoholgenuß (IVERSEN 1967).

Alle berichteten Effekte, von denen angenommen wird, daß sie durch Acetaldehyd bewirkt werden, sind denen sehr ähnlich, die von dem klassischen ZNS-stimulierenden Wirkstoff, d-Amphetamin, hervorgerufen werden.

Amphetamin, das sowohl peripher, als auch zentral auf das ZNS wirkt, entläßt peripher NE von den postganglionären sympathischen Nervenendigungen (JURN und RAND 1958) und dabei

nimmt die Konzentration des verfügbaren Transmitters an den postganglionären Rezeptoren zu (HERTING et al 1961). Genau dieselbe Wirkung wurde für Acetaldehyd gezeigt (WALSH et al 1969). Die Ähnlichkeiten zwischen Amphetamin und Acetaldehyd sind offensichtlich. Es erscheint denkbar, daß die stimulierenden und euphorisierenden Wirkungen des Alkohols durch Acetaldehyd hervorgerufen werden. Und es besteht die Annahme, daß die aminfreisetzende Wirkung des Acetaldehyds für diese veränderten Verhaltensweisen verantwortlich ist.

2.4.6.1. Die mögliche Rolle des Acetaldehyds als Suchtfaktor

2.4.6.1.1. Tetrahydroisoquinolin

Acetaldehyd trägt möglicherweise zur Ausbildung einer Alkoholsucht bei. Acetaldehyd kondensiert mit Katecholamin zu Schiff'schen Basen, die dann in Tetrahydroisoquinolin (TIQ) übergehen (WHALEY 1951).

Solche TIQ's werden auch in biologischen Geweben in vitro (COHEN und COLLINS 1970, DAVIS und WALSH 1970a) und in vivo in Versuchstieren (SANDLER et al 1973) nach Äthanolgenuß gebildet.

COHEN (1971) stellte fest, daß die Tetrahydroisoquinoline als falsche Neurotransmitter wirken und adrenerge Funktionen verändern. Die Tetrahydroisoquinoline liegen an demselben Ort wie die physiologischen Neurotransmitter vor und werden ebenfalls durch Nervstimulation freigesetzt.

Auch Acetaldehyd, der die Katecholamine freisetzt, setzt gleichzeitig die Tetrahydroisoquinoline frei.

COHEN (1973) nimmt an, daß die Tetrahydroisoquinoline in ihrer Funktion als falsche Neurotransmitter zu einigen Symptomen, die nach Alkoholgenuß auftreten, beitragen.

Die Tetrahydroisoquinoline sind strukturell verwandt mit zahlreichen psychoaktiven Pflanzenprodukten und Vorläufern der Morphinalkaloide in Pflanzen.

Dies läßt die Hypothese aufkommen, daß die von Acetaldehyd abstammenden Tetrahydroisoquinoline oder deren Opiumderivate eine Rolle in der Entstehung der Äthanolsucht bewirken können.

SHAMMA (1972) konnte sowohl in vitro, als auch in vivo die Umwandlung von Tetrahydropapaverolin, einem Tetrahydroisoquinolin-Derivat, zu Tetrahydroprotoberberinen beweisen. In weiteren Untersuchungen muß erforscht werden, ob sich die Hypothese als richtig erweist.

Acetaldehyd kondensiert mit Indolaminen zu Tetrahydro- β -carbolinen in vitro (DAJANI und SAHEB 1973) und in vivo bei Versuchstieren nach Äthanol - oder Acetaldehydverabreichung (Mc ISAAC 1961a). Die Tetrahydro- β -carboline sind strukturell mit dem Halluzinogen 10-Methoxyharmalan verwandt, das durch einen abweichenden Serotoninmetabolismus in der Anwesenheit von Acetaldehyd entsteht (DAJANI und SAHEB 1973).

Dies führt zu der Annahme, daß die Tetrahydro- β -carboline verschiedenen Geisteskrankheiten zugrunde liegen (Mc ISAAC 1961b), und an der Entwicklung einer physischen Äthanolabhängigkeit beteiligt sind (DAJANI und SAHEB 1973).

2.4.6.1.2. Tetrahydropapaverolin

Dopamin kondensiert in Anwesenheit von Monoaminoxidase mit seinem entsprechenden Aldehyd (Dehydroxyphenylacetaldehyd) zu Tetrahydropapaverolin (THP), das ein Tetraisoquinolinderivat ist. Acetaldehyd hemmt kompetitiv NAD-abhängige Aldehyddehydrogenase und vergrößert die Bildung von Tetrahydropapaverolin.

Bekanntlich besitzen die narkotischen Alkaloide die beste Fähigkeit, eine physische Abhängigkeit zu schaffen. Tetrahydropapaverolin stellt ein solches Alkaloid dar und kann in Morphin übergeführt werden.

Nun stellten DAVIS et al (1970) fest, daß eine gewisse Ähnlichkeit in der durch Opium und Alkohol bedingten Sucht besteht. Zum Beispiel haben die Entzugsserscheinungen, die bei Alkoholsüchtigen auftreten, eine gewisse Ähnlichkeit mit denen, die bei Rauschgiftsüchtigen vorliegen. Es ist auch bekannt, daß viele Opiumsüchtige mindestens einen Viertelliter Alkohol am Tag zu sich nehmen, wenn sie keine Narkotika bekommen können. Außerdem ging bei vielen Opiumsüchtigen ein erhöhter Alkoholkonsum voraus.

Auf Grund dieser Beobachtungen stellte DAVIS die Hypothese auf, daß die Sucht bei Alkoholikern möglicherweise durch denselben Stoff hervorgerufen wird, wie bei den Rauschgiftsüchtigen, nämlich durch Morphin, das aus Tetrahydropapaverolin metabolisiert wird.

Biotransformation der Droge Alkohol zu Acetaldehyd bringt die Änderung im Neuroaminmetabolismus (Dopamin) mit sich, und es kommt somit zur Bildung abweichender Metaboliten, die eine ganz spezifische, pharmakologische Wirkung besitzen (Alkaloide). Der Metabolismus von Äthanol ist wesentlich für die Aktivierung des Stoffwechselweges dieser Neurotransmitter verantwortlich, der normalerweise inaktiv sein würde. Diese metabolische Abweichung könnte dann zur endogenen Bildung von Suchtstoffen führen (DAVIS 1970). Diese Hypothese wird als eine mögliche biochemische Erklärung für die Rolle der Katecholamine als Ursache für den Alkoholismus angeboten. Untersuchungen über die Alkoholsucht sollten natürlich immer die Rolle einschließen, die Alkohol als eine Droge spielt.

Physische Alkoholaabhängigkeit könnte als eine dauerhafte Hemmung der Oxidation von 3,4-Dihydroxyphenylacetaldehyd angesehen werden, der zu einem Stoffwechselweg führt, der normalerweise nicht eingegangen wird und auf dem Tetrahydropapaverolin als Folge von schwerstem und dauerhaftem Alkoholkonsum entsteht. Das Überwiegen des Tetrahydropapaverolin-Stoffwechselweges, das durch Alkoholkonsum hervorgerufen wird, macht dieses Alkaloid für die spätere Umwandlung zu suchtwirkenden Alkaloiden verfügbar.

HALUSHKA et al (1968) wenden sich energisch gegen die Hypothesen von DAVIS and WALSH (1970), da die Tetrahydropapaverolinbildung in vivo noch nicht nachgewiesen werden konnte. Da direkte Beweise fehlen, daß Tetrahydropapaverolin in vivo gebildet wird, und daß Tetrahydropapaverolin oder eines seiner Metaboliten Sucht erzeugt, findet er es schwierig, die Hypothesen von WALSH anzunehmen.

WALSH hält dem entgegen, daß durch Langzeitgenuß von Alkohol der normale Dopaminmetabolismus gestört und verändert werden kann, mit dem Ergebnis der Tetrahydropapaverolinbildung. Außerdem sei bekannt, daß Äthanol selbst kaum die Eigenschaft hat, Sucht zu erzeugen. Trotzdem werden jährlich tausende Alkoholsüchtig. Man muß auch verschiedene Tetrahydropapaverolin-Typen unterscheiden. Das Tetrahydropapaverolin, das von FRASER et al (1961) untersucht worden ist, und auf das sich HALUSHKA bezieht, erzeugt kaum Sucht, da es sich um ein Phenetyl-Tetrahydropapaverolin handelt. Benzyl-Tetrahydropapaverolin jedoch ist mit Morphin verwandt und was seine analgetischen und suchtbewirkenden Eigenschaften betrifft, äußerst interessant.

Weitere wissenschaftliche Untersuchungen müssen erst zeigen, ob sich die Hypothese von WALSH als richtig erweist. Da die Untersuchungen und Ausführungen von WALSH sehr fundamentiert sind, und es TURNER (1974) gelungen ist, die Bildung von Tetrahydropapaverolin in vivo nachzuweisen, ist es nicht abwegig, daß sich seine Hypothesen in vivo durch weitere Untersuchungen bestätigen.

2.4.7. Verminderung der Aktivität des Coenzym-A durch Acetaldehyd

Eine Abnahme der Coenzym-A Aktivität im Gehirn und in der Leber von weißen Mäusen nach Injektion von Alkohol wurde von AMMON et al (1965) berichtet. In späteren Untersuchungen (AMMON 1967) konnte eine kurzzeitige Inaktivierung des Coenzym-A's in der Leber durch Acetaldehyd gezeigt werden. Nun arises sich die Frage, ob die Inaktivierung durch Äthanol selbst, oder durch sein Stoffwechselprodukt, dem Acetaldehyd, verursacht wird.

Untersuchungen von AMMON et al (1969) zeigen den zeitlichen Verlauf zwischen Blutacetaldehydspiegeln und der Inaktivierung von Coenzym-A in Leber und Gehirn nach Verabreichung von 1,5 und 4,1 mg/g Äthanol. Zehn Minuten nach der Injektion von Alkohol nahm die Aktivität des Coenzym-A im Gehirn und in der Leber beträchtlich ab.

Die Inaktivierung von Coenzym-A hängt vor allem von dem Betrag an oxidiertem Alkohol pro Zeiteinheit ab, und nicht von der absoluten Menge an Blutalkohol. 50%ige Inaktivierung des Coenzym-A's im Gehirn wird durch 0,2 μ M/ml Acetaldehyd erreicht. In der Leber werden hierfür höhere Acetaldehydkonzentrationen benötigt, weil er in diesem Organ schneller oxidiert wird.

Man nimmt an, daß sich zwischen Acetaldehyd und der SH-Gruppe von Coenzym-A eine Merkaptid - oder Semimerkaptidbindung bildet, wodurch die aktive Seite des Coenzym-A's blockiert wird. Auf diese Weise verliert Coenzym-A seine transacetylierende Eigenschaft. Die verringerte Coenzym-A Aktivität in Gehirn und Leber veranlaßten MARTIN und seine Mitarbeiter (1965) eine darauf basierende Hypothese für den Alkoholismus vorzuschlagen.

Zehn Minuten nach der Injektion von 1,5 mg/g Äthanol und 60 Minuten nach der Injektion von 4,1 mg/g Äthanol wurden beidemale die geringsten Coenzym-A Aktivitäten gemessen, wie in Abbildung 7 aufgezeigt wird.

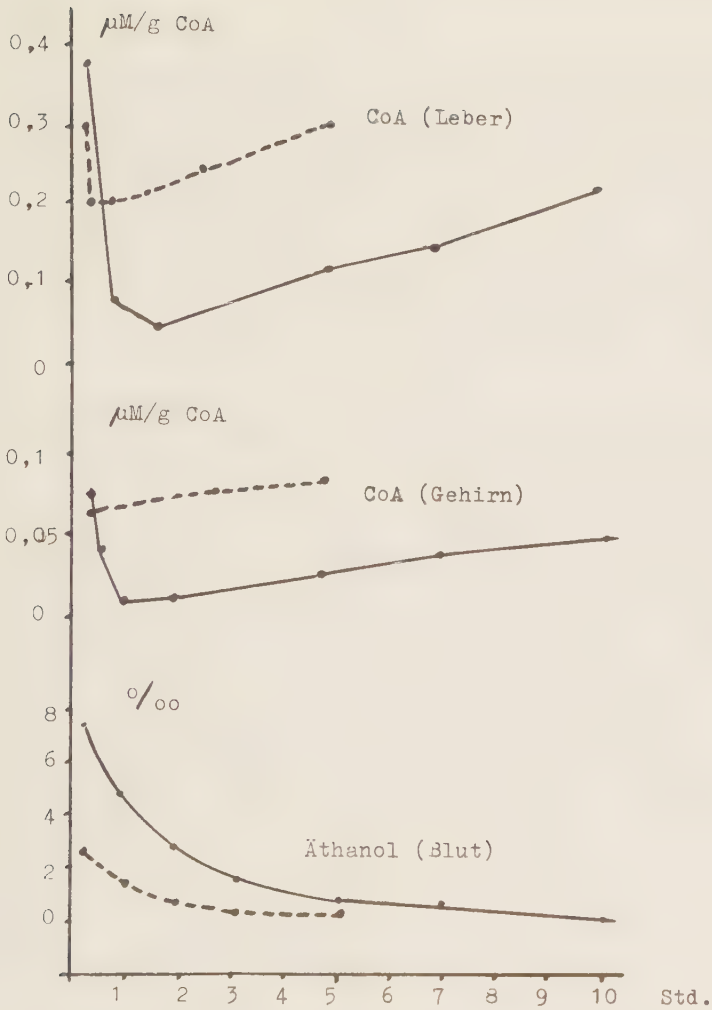


Abbildung 7 : CoenzymA - und Blutalkoholwerte bei weißen Mäusen nach i.v. Injektion von 4,1 mg/g —•— , 1,5 mg/g Äthanol - - -•- (AMMON 1968)

Es wird deutlich, daß Coenzym-A Aktivität zu der Zeit am niedrigsten ist, wo die Äthanol-Oxidationsgeschwindigkeit am höchsten ist. Wenn die Blutalkoholkurve flacher wird, geht die Coenzym-A-Aktivität auf normale Werte zurück. Daraus läßt sich schließen, daß die Inaktivierung von Coenzym-A vor allem von dem Betrag an oxidiertem Alkohol pro Zeiteinheit abhängt, aber nicht von der absoluten Menge an Blutalkohol. Diese Annahme wird durch Experimente in vitro bestätigt (siehe Abb. 8 Seite 55).

Wenn zunehmende Alkoholmengen Gehirn oder Leberhomogenaten hinzugefügt werden, so nimmt die Coenzym-A Aktivität nur in den Leberhomogenaten ab, während sie in den Gehirn-Homogenaten unverändert bleibt. Da nur Leberhomogenate Alkoholdehydrogenase enthalten, die für die Dehydrierung von Äthanol nötig ist, scheint es offensichtlich, daß Coenzym-A durch Acetaldehyd und nicht durch Äthanol inaktiviert wird, da Acetaldehyd nur in den Leberzellen, aber nicht im Gehirn gebildet werden kann. Dies wird noch durch die Tatsache bekräftigt, daß die Coenzym-A-Tätigkeit im Gehirn herabgesetzt wird, wenn man zu dem Homogenat Acetaldehyd zufügt. In vivo gelangt der Acetaldehyd über den Blutstrom ins Gehirn und daraus resultiert hier die Inaktivierung des Coenzym-A.

Diese Ergebnisse veranschaulicht Abbildung 9 auf Seite 56.

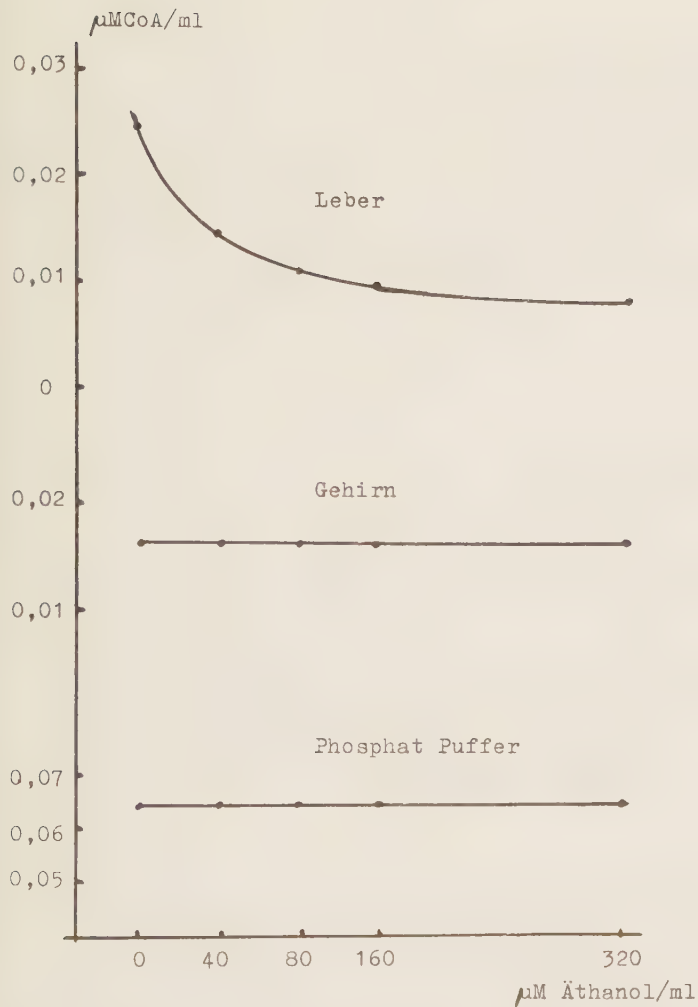


Abbildung 8 : Coenzym A - Werte in Leber, Gehirn und Phosphat Puffer als Funktion der Äthanolkonzentration (AMMON 1968)

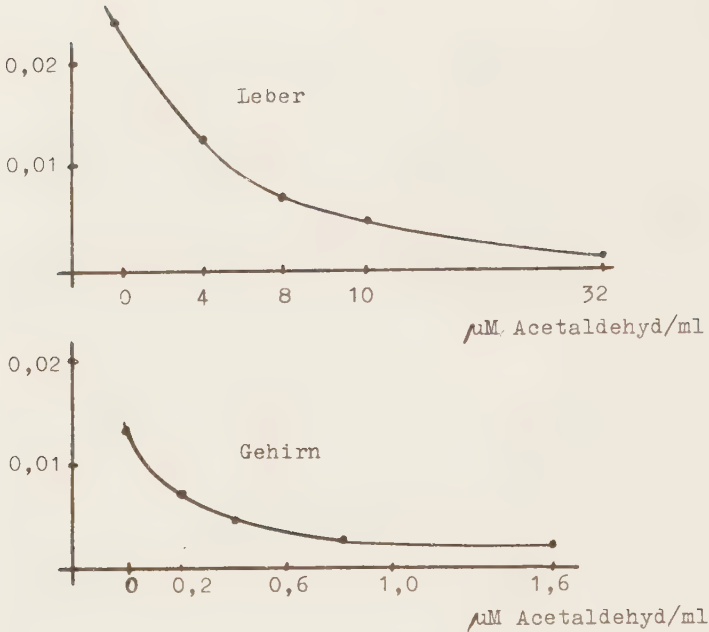


Abbildung 9 : Coenzym A in Leber und Gehirn in Abhängigkeit von der Acetaldehydkonzentration eine Minute nach Acetaldehydzugabe (AMMON 1968)

50% Inaktivierung wird im Gehirn durch 0,2 $\mu\text{M}/\text{ml}$ Acetaldehyd erreicht. In der Leber werden dazu höhere Acetaldehydspiegel benötigt. Das kann daran liegen, daß in der Leber Acetaldehyd mit schnellerer Geschwindigkeit oxidiert wird als im Gehirn. Andererseits ist der Grund für die größere Inaktivierung des Coenzym A's in der Leber der, daß die Acetaldehydkonzentration hier höher ist, weil Acetaldehyd hier gebildet wird.

Wie wir gehört haben, erhöht Disulfiram den Acetaldehydspiegel. Auf Coenzym-A hat Disulfiram keine Wirkung. In vivo-Experimente haben im Blut gezeigt, daß die Inaktivierung von Coenzym-A bei Tieren größer ist, die mit Äthanol und Disulfiram behandelt wurden. Dies ist ein anderer Beweis dafür, daß Acetaldehyd und nicht Äthanol für die Inaktivierung von Coenzym-A verantwortlich ist.

2.5. Schutz gegen die Giftigkeit von Acetaldehyd

Es gibt etliche Substanzen, die mit Acetaldehyd Komplexbildungen eingehen und somit die Biosynthese der Tetrahydroisoquinoline in vitro verhindern und die Versuchstiere in vivo vor der Toxizität und Letalität des Acetaldehyds schützen (SPRINCE et al 1974). Solche Verbindungen können von bedeutendem therapeutischen Wert sein für den Schutz der Gewebe, die chronisch erhöhten Acetaldehydspiegeln ausgesetzt sind. Biochemisch gesehen gewähren die zwei natürlich vorkommenden Verbindungen L-Cystein und Thiamin Schutz vor der Giftigkeit des Acetaldehyds, indem sie mit ihm eine Komplexbildung durch die freien SH-Gruppen eingehen, und somit eine relativ antitoxische Verbindung bilden.

L-Cystein bildet mit Acetaldehyd ein Hemiacetal, das dann zu L-2-Methylthiazolidin-4-Carboxylsäure (L-MTCA) cyclisiert (SCHUBERT 1937). L-MTCA dient als nicht giftiges metabolisches Entgiftungsprodukt und ebenfalls als Schutzmittel, indem es freien intrazellulären Schwefelwasserstoff (SH) bildet, der noch wirksamer mit Acetaldehyd eine Komplexbildung eingeht (DEBEY et al 1958). Aus biologischer Sicht schützen L-Cystein und L-MTCA gegen tödliche Lungenschdeme, die durch Acetaldehyd hervorgerufen werden (J.B. MACKENZIE 1943).

SPRINCE et al (1975) führte Untersuchungen über die detoxifizierende Wirksamkeit von Ascorbinsäure und Schwefelverbindungen an Ratten aus. 30-40 Minuten vor der oralen Intubation einer standardisierten oralen LD₉₀ Acetaldehyddosis (18 mM/Kg) wurde den Ratten die entsprechenden Testsubstanzen verabreicht. Die Ergebnisse sind aus Tabelle 8, Seite 59 und Tabelle 9, Seite 60 zu ersehen.

Testverbindungen (oral verabreicht)	Dosis (mM/kg)	% Anästhesie nach 3-10 Min.	3 Std.	% Tod nach 24 Std.	72 Std.
Kontrolle	-	96 (48/50)	54 (27/50)	90 (45/50)	90 (45/50)
-ned. Verbindungen					
L-Ascorbinsäure	2,0	53 (8/15)	27 (4/15)	27 (4/15)	27 (4/15)
L-Cystein	2,0	20 (5/25)	8 (2/25)	20 (5/25)	20 (5/25)
DL-Homocystein	2,0	60 (6/10)	50 (5/10)	60 (6/10)	60 (6/10)
L-Glutathion	2,0	47 (7/15)	0 (0/15)	33 (5/15)	33 (5/15)
N-Acetyl-Cystein	2,0	10 (2/20)	0 (0/20)	0 (0/20)	0 (0/20)
-Oxi. Verbindungen					
L-Denydroascorbins.	2,0	80 (8/10)	20 (2/10)	70 (7/10)	70 (7/10)
L-Cystin	2,0	87 (13/15)	47 (7/15)	93 (14/15)	93 (14/15)
DL-Homocystin	2,0	90 (9/10)	30 (3/10)	90 (9/10)	100 (10/10)
L-Glutathion	2,0	80 (8/10)	10 (1/10)	80 (8/10)	80 (8/10)
-Schwefelverbindungen					
Thiamin·HCl	2,0	10 (2/20)	0 (0/20)	10 (2/20)	10 (2/20)
L-MTCA	2,0	25 (5/20)	5 (1/20)	25 (5/20)	25 (5/20)
Taurin	2,0	45 (9/20)	15 (3/20)	45 (9/20)	45 (9/20)
Cysteamin·HCl	2,0	53 (8/15)	33 (5/15)	67 (10/15)	67 (10/15)
Natriumbisulfid	2,0	5 (1/20)	0 (0/20)	5 (1/20)	5 (1/20)
L-Cysteinsäure·HCl	2,0	13 (2/16)	0 (0/16)	0 (0/16)	0 (0/16)

Tabelle 8 : Schutzfunktion mehrerer Testverbindungen gegen die anästhesierende und tödliche Wirkung des Acetaldehyds bei Ratten. Die oralverabreichte toxische Acetaldehyddosis betrug LD 90 = 18 mM/kg (SPRINCE 1975) .

Kombinationspräparate (KP) (oral verabreicht)	Dosis (mM/kg)	% Anästhesie nach 3-10 Min.	3 Std.	% Tod nach 24 Std.	72 Std.
KP ₁ : L-Cystein Thiamin·HCl	1,0 0,3	60 (6/10)	10 (1/10)	60 (6/10)	60 (6/10)
KP ₂ : L-Cystein Thiamin·HCl	2,0 0,3	13 (2/15)	0 (0/15)	13 (2/15)	13 (2/15)
KP ₃ : L-Ascorbinsäure L-Cystein Thiamin·HCl	2,0 1,0 0,3	10 (3/30)	0 (0/30)	0 (0/30)	0 (0/30)
KP ₄ : L-Ascorbinsäure N-Acetyl-L-Cystein Thiamin·HCl	2,0 1,0 0,3	15 (3/20)	5 (1/20)	5 (1/20)	5 (1/20)

Tabelle 3 : Schutzfunktion einiger Kombinationspräparate gegen die anästhesierende und tödliche Wirkung des Acetaldehyds bei Ratten.

Die Acetaldehyddosis betrug LD 90 = 18 mM/kg (SPRINCE 1975) .

2 mmol/l-Ascorbinsäure zeigten einen mäßigen Schutz gegen die Anästhesie, aber einen beachtlichen Schutz gegen die Letalität des Acetaldehyds. Der größte Erfolg gegen die Anästhesie und Tödlichkeit von Acetaldehyd wurde mit je 2 mM/kg folgender Substanzen erzielt: L-Cystein, N-Acetyl-L-cystein, Thiamin-HCl, Natriummetabisulfit und L-Cysteinsäure.

In Tabelle 9 werden Ergebnisse, die einige Kombinationsprodukte erzielt haben, festgehalten. Dabei hat sich das Kombinationsprodukt KP₃ als das effektivste Schutzmittel, das es überhaupt gibt, erwiesen; die Letalität war bei 30 Ratten nach 72 Stunden 0%. Aus diesen Daten ist ersichtlich, daß eine Kombination der Verbindungen aus Tabelle 8 am wirksamsten gegen die Anästhesie und Tödlichkeit des Acetaldehyds ist. Ascorbinsäure, Cystein, Thiamin und bestimmte andere Schwefelverbindungen können als Langzeitschutzmittel gegen die chronische Giftigkeit des Acetaldehyds genommen werden, die sich durch Kettenrauchen und Langzeitgenuß von Alkohol entwickeln kann.

Über die Ascorbinsäure wäre noch zu berichten, daß mit ihrer Hilfe die toxischen Symptome und kardialen Effekte der Disulfiram- und Äthanolreaktion überwunden werden (MARKHAM et al 1965). Außerdem ist bekannt, daß bei Alkoholikern und Kettenrauchern die Ascorbinsäurekonzentration im Körper erniedrigt ist.

Klinisch führt eine Senkung des Ascorbinsäurespiegels über einen längeren Zeitraum zu Atherosklerose - vor allem in Verbindung mit Rauchen (LOH 1973), zu Venenthrombose (SPITTLE 1973) und zu Herzerkrankungen (SAMENT 1970).

Physiologisch werden solche niedrigen Ascorbinsäurewerte durch erhöhte Acetaldehydkonzentrationen hervorgerufen, indem der Acetaldehyd Katecholamine freisetzt und diese dann vermehrt Ascorbinsäure zu ihrer Resynthese benötigen (KAUFMAN 1966).

Erniedrigte Ascorbinsäurewerte können auch durch Zigarettenrauch verursacht werden, der Komponenten enthält, die die Ascorbinsäure durch ein freies Radikal oxidieren. Acetaldehyd könnte an dieser Oxidation beteiligt sein, durch eine Hemiacetbildung mit der Hydroxylgruppe der Ascorbinsäure in Position 2.3.

2.6. Diskussion und Zusammenfassung

In den letzten Jahren tauchte ein wachsendes Interesse an der Giftwirkung des Acetaldehyds auf. Vor allem wurden die Nebenwirkungen, die mit dem Alkoholgenuß einhergehen, eingehend untersucht, und man stellte fest, daß in den meisten Fällen Acetaldehyd - und nicht Äthanol, wie früher vermutet, - für die toxischen Nebenwirkungen verantwortlich ist.

Zwei Punkte sollen an dieser Stelle noch einmal zur Diskussion gebracht werden:

- 1.) Acetaldehyd kann zur Entwicklung von Kardiomyopathien und kardiovaskulären Erkrankungen beitragen.
- 2.) Acetaldehyd und seine mögliche Rolle als Suchtfaktor.

Zu Punkt 1.) Die kardiale Stimulation wird durch die Freisetzung von Norepinephrin hervorgerufen, und tritt bei Acetaldehydkonzentrationen auf, wie sie nach Alkoholgenuß vorkommen. Die Acetaldehydkonzentrationen betragen bis zu 42,7 μM bei Alkoholikern (KORSTEN 1974), die physiologischen Blutkonzentrationen für Acetaldehyd betragen hingegen 3 μM (JANITZKI 1949).

Natürlich spielt immer die Disposition jedes Individuums dabei eine große Rolle, ob es zu Herzerkrankungen kommt oder nicht. Ist der Herzmuskel schon geschwächt, so bewirkt die akute Stimulation des Herzens durch Norepinephrin eine weitere Schwächung des schon angegriffenen Herzens, und es kann durch jahrelangen Genuß von Alkohol zu Kardiomyopathien kommen.

Eine weitere Möglichkeit der Entstehung von Kardiomyopathien besteht in der Hemmung der myokardialen Protein-synthese.

ROTHSCHILD (1971) stellte fest, daß Acetaldehyd, bei Konzentrationen, die einen deutlichen chronotropen und inotropen Effekt hervorrufen, die Proteinsynthese des gesamten kardialen Proteins hemmt. Es herrscht zwar noch Unklarheit darüber, wie Acetaldehyd dies bewirkt, doch darf angenommen werden, daß Acetaldehyd dadurch kardiale Myopathien hervorrufen kann.

Ein interessanter Gesichtspunkt für die Entstehung kardio-vaskulärer Erkrankungen besteht in der additiven Wirkung des Acetaldehyds beim Alkoholgenuß und Zigarettenkonsum. Wie oben erwähnt kommt Acetaldehyd in höheren Konzentrationen im Zigarettenrauch vor (NEWSOME 1965).

EGLE (1972) konnte nun durch Untersuchungen an Ratten ein deutliches Ansteigen des Blutdrucks und der Herzfrequenz bei Acetaldehydkonzentrationen, wie sie im Zigarettenrauch vorkommen, beobachten. An Menschen wurden diesbezüglich keine Untersuchungen durchgeführt. EGLE nimmt an, daß die Acetaldehydkonzentrationen im Zigarettenrauch nicht groß genug sind, um auch beim Menschen ein Ansteigen des Blutdrucks zu bewirken. Aber er räumt die Möglichkeit ein, daß es durch additive Wirkung des Acetaldehyd im Alkohol und Zigarettenrauch zu toxischen Acetaldehydkonzentrationen kommen kann, die zu Kardiomyopathien führen.

Zu Punkt 2): Aus der direkten Kondensation zwischen Acetaldehyd und endogenen, biogenen Aminen, oder aus der Veränderung des biogenen Aminmetabolismus durch Acetaldehyd resultieren Tetrahydroisoquinolin, Tetrahydro - β -Carbolin und Tetrahydropapaverolin.

Da diese Alkaloide strukturell mit den Morphinen und Opiumderivaten verwandt sind, nehmen DAVIS und WALSH (1970), DAJANI und SAHEB (1973) an, daß diese Stoffe an der Entwicklung einer physischen Äthanolabhängigkeit beteiligt sind. Langzeitgenuß von Alkonol kann zu einem normalerweise nicht eingeschlagenen Stoffwechselweg führen, auf dem Tetrahydropapaverolin entsteht.

Durch Alkoholkonsum überwiegt der Tetrahydropapaverolin-Stoffwechsel, so daß dieses Alkaloid für die spätere Umwandlung zu suchtbewirkenden Alkaloiden verfügbar ist.

Da die Entstehung dieser Stoffe in vitro und in vivo nachgewiesen werden konnte (TURNER 1974), und da außerdem bekannt ist, daß Äthanol selbst keine Sucht erzeugt, gibt es hier viele Anhaltspunkte dafür, daß sich die Hypothese von DAVIS und WALSH in Zukunft bestätigen wird.

Literaturverzeichnis

ADÉLIN

Über die erregende Wirkung des Alkohols auf den Adrenalin- und Noradrenalinhaushalt des menschlichen Organismus

Helv. Med. Acta 25, 591 (1958)

AKABANE

Effects of disulfiram

Med. J. Shinshu Univ. 3, 345 (1958)

AKABANE

Pharmacological aspects of manifestation of the acute after effects of alcoholic beverages

Med. J. Shinshu Univ. 5, 113 (1960)

AKABANE

Studies on sympathomimetic action of acetals. I

Jap. J. Pharmacol. 14, 295 (1964a)

AKABANE

EEG effect of alcohol

Med. J. Shinshu Univ. 9, 141 (1964c)

AKABANE

Studies on sympathomimetic action of acetal. II

Jap. J. Pharmacol 15, 217 (1965)

AKABANE

Aldehydes and related compounds

Int. Encycl. pharmacol. Ther. 2, 523 (1970)

ALEXANDER

Alcohol and the heart

Ann. Int. Med. 67, 670 (1967)

ALHA

Disulfiram alcohol intoxication
Acta Pharmacol Toxicol 13, 277 (1965)

AMMON

Archs. int. Pharmacodyn Ther. 154, 108 (1965)

AMMON

Der Einfluß von Acetaldehyd auf Coenzym-A Aktivität
Biochem. Pharmacol 16, 769 (1967)

AMMON

Inactivation of Coenzym-A by ethanol
Biochem. Pharmacol. Vol 18, 29 (1969)

AMMON

Archs int. Pharmacodyn Ther. 154, 108 (1965)

AMMON

Der Einfluß von Acetaldehyd auf Coenzym-A-Aktivität
Biochem. Pharmacol 16, 769 (1967)

AMMON

Inactivation of Coenzym-A by ethanol
Biochem. Pharmacol Vol 18, 29 (1969)

ANTON

Ethanol and urinary catecholamines in man
Clin. Pharmacol. Therap. 6, 462

ASMUSSEN

The pharmacological action of acetald. on the human
organism
Acta Pharmacol. 4, 311 (1948b)

BECK

Cortical EEG stimulant effects in the rabbit of acetalde-
hyd-biogenic amine reaction products

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 128, 823 (1968)

BURN and RAND

The action of sympathomim. amines in animals treated
with reserpine

J. Physiol 144, 315 (1958)

CARLSSON and HAGGENDAL

Arterial noradrenalin levels after ethanol withdrawal
Lancet II, 889 (1967)

CASIER and MERLEVEDE

On the mechanism of the disulfiram-ethanol intoxication
symptoms

Archs. Int. Pharmacodyn 139, 165 (1962)

CHRISTENSEN

Mechanism of action of tetraethylthiuram disulfid in
alcoholism

Quart. Journ. Stud. Alcohol 12, 30 (1951)

COHEN

Biochem. Pharmacol 20, 1757 (1971a)

COHEN

Biologic aspects of alcoholism

Univ. of Texas Press Austin, 267 (1971b)

COHEN

6,7-Dihydroxytetrahydroisoquinoline

Science 175, 1269 (1972)

COHEN

A role for tetrahydroisoquinoline alkaloids as false
adrenergic neurotransmitters in alcoholism

Alcohol Intoxication and Withdrawal (M.M. Gross,
Ed: 33) Plenum Press N.J. (1973)

COHEN and COLLINS

Alcaloids from catecholamines in adrenal tissue
Scienc 167, 1749 (1970)

CONWAY

Hemodynamic effects of ethyl alcohol in coronary
heart disease

Am. Heart J. 76, 581 (1968)

DAJANI and SAHES

A further insight into the metabolism of certain
 β -caroolines

Ann. N.J. Acad Sci. 215, 120 (1973)

DAVIS

Augmentation of alkaloid formation from dopamin by
alcohol and acetaldehyd in vitro

J. Pharmacol. Exp. Ther. 174, 401 (1970)

DAVIS and WALSH

Alcohols, amines and alkaloids, a possible biochemical
basis for alcohol addiction

Sciece 167, 1005 (1970a)

DEBEY

The replacement of thiazolidinecarboxylic acid of
exogenous cystine a. cysteine

J. Nutr. 66, 607 (1958)

DEMBIEC

The effect of pargyline on blood acetal. levels in ethanol-intoxicated mice

J. Pharmacol. Exp. Ther. 197 (2), 332 (1975)

DEMBIEC

The effect of carbonyl-binding agents on the release of (3H)-norepinephrine from mouse heart

Biochem. Pharmacol. 25 (12), 1369 (1976)

EADE

Mechanism of sympathomimetic action of aldehydes

J. Pharmacol. Exp. Ther. 127, 29 (1959)

EGLE

Effects of inhaled acetal. on blood pressure and heart rate

Toxicol. Appl. Pharmacol. 23, 131 (1972)

FEINGOLD

Effects of adrenal ligation and adrenergic blockade in pressor response to acetal. in dogs

Proc. Soc. Exp. Biol. N.J. 80, 667 (1952)

FENNER and BRAVEN

The mechanism of carcinogenesis by tobacco smoke

Br. J. Cancer 22, 474 (1968)

FORNEY and HARGER

In Drills Pharmacology in Medicine, 3rd ed., McGraw-Hill Co., N.J. (1965)

FRASER

Clinic. Pharmacol. Ther. 2, 287 (1961)

FREUND, O'HOLAREN

Acetald. concentrations in alveolar air
J. Lipid Res. 6, 471 (1965)

FULLER and SNODLY

Inhibition by disulfiram of the accelerated turnover
of catecholam. in the adrenal glands of exercised rats
J. Pharm. Pharmac. 20, 156 (1968)

GOLDSTEIN

Inhibition of dopamine β -hydroxylase by disulfiram
Life Sci. 3, 769 (1964)

GOLDSTEIN

The effect of disulfiram on catecholamine levels in
brain
J. Pharmacol. Exp. Ther. 157, 96 (1967)

GREENBERG and COHEN

Tetrahydroisoquinoline alkaloids-stimulated secretion
from the adrenal medulla
J. Pharmacol. Exp. Ther. 184, 119 (1973)

GROLIMAN

The influence of alcohol in the circulation
Quart. J. Stud. Alcohol 3, 5 (1942)

HALD

The rate of acetald. metabolism in rabbits treated with
antabuse
Acta Pharmacol. 5, 292 (1949)

HALD and JAKOBSEN

The sensitizing of tetraethylthiuradisulfide to al-
cohol
Acta Pharmacol. 4, 235 (1948)

HALUSHUA

Does tetrahydropapaveroline contribute to the cardiovascular actions of dopamine

Biochem. Pharmacol. 17, 1873 (1968)

HANDOVSKY

C.R. Soc. Biol. Filiale (Paris) 117, 238 (1934)

HEIKKILA

Tetrahydroisoquinoline alkaloids, uptake by rat brain homogenates

J. Pharmacol. Exp. Ther. 179, 250 (1971)

HERTING

Effects of drugs on the uptake and metabolism of H^3 norepinephrine

J. Pharm. Exp. Ther. 134, 146 (1961)

HOLMBERG and MARTENS

Elektroencephalographic changes in man correlated with blood alcohol concentrations

Quart. J. Stud. Alcohol 16, 411 (1955)

IVERSEN

The catecholamines

Nature 214, 8 (1967)

IWANOFF

Experimentelle Studien über den Einfluß technisch wichtiger Gase und Dämpfe auf den Organismus

Arch. Hyg. 73, 307 (1911)

JAKOBSEN

The pharmacology of Antabuse

Brit. J. Addiction 47, 26 (1950)

JAKOBSEN

Deaths of alcoholic patients treated with disulfiram
quart. J. Stud. Alcohol 13, 16 (1952)

JAMES

The chronotropic action of serotonin
J. Pharmacol. a. Exper. Therap. 146, 209 (1964)

JAMES and BEAR

Effects of ethanol and acetald. on the heart
Amer. Heart J. 74, 243 (1967)

JAMES and BEAR

Cardial effects of some simple aliphatic aldehyds
J. Pharmacol. Exp. Ther. 163, 300 (1968)

JANITZKI

Deutsche Z. Ges. Gerichtliche Med. 49, 183 (1959)

KAUFMAN

Coenzymes and hydroxylases: ascorbate and dopamine-
hydroxylase
Pharmacol. Rev. 18, 61 (1966)

KIESSLING

The effect of acetald. on rat brain mitochondria
Ex. Cel. Res. 26, 432 (1962a)

KIESSLING

The occurrence of acetald. in various parts of rat
orain after alcohol injection
Exp. Cell Res. 27, 267 (1962b)

KOELSCH

Lehrbuch der Gewerbehygiene, F. Enke Verlag, Stutt-
gart, S. 254 (1937)

KORSTEN

High blood acetald. levels after ethanol administration
N. Engl. J. Med. 292, 386 (1975)

KRUYSSSE

Repeated exposure to acetald. vapor
Archives of environmental Health, Vol 31 (1975)

LIEBER

The metabolism of alcohol
Scientific American, Vol 234 Nr. 3 (1976)

LOH

Mortality from atherosclerosis and vit-c intake
Lancet 2, 153 (1973)

LOOMIS

The effect of alcohol on myocardial function
Quart. J. Stud. Alcohol 13, 561 (1952)

LUBIN and WESTERFELD

The metabolism of acetaldehyde
J. Biol. Chem. 161, 603 (1945)

LUNDQUIST and WOLTERS

The kinetics of alcohol elimination in man
Acta Pharmacol. Tox. 14, 265 (1958)

MACKENZIE

Production of pulmonary edema by thiurea in the rat
and its relation to age
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 54, 34-37 (1943)

MAC LEOD

Acetaldehyde in relation to intoxication by thyl
alcohol
Quart. J. Stud. Alcohol 11, 385 (1950)

MAJCHROWICS and MENDELSON

Blood concentrations of acetald. a. ethanol in chronic alcoholics

Science 168, 1100 (1970)

MARKHAM

Toxic manifestation in the antabuse-alcohol reaction

J. Am. Med. ASS. 152, 1597 (1953)

MARTIN

A concept of ethiology of alcoholism

Exp. Med. Surg. 23, 315 (1965)

MC ISAAC

Formation of 1 - methyl - 6 - methoxyl - 1,2,3,4 - tetrahydro -2- carboline under physiological conditions

Biochem. Biophys. Acta 52, 607 (1961a)

MC ISAAC

A biochemical concept of metal disease

Postgrad Med. 30, 111 (1961b)

MENDELSON

Catecholamine and cortisol in alcoholics during experimentally induced intoxication and withdrawal

Fed. Proc. 58, 18 (1969)

MISRA

Increase of ethanol metabolism after chronic ethanol administration (1971)

MUSACCHIO

Effect of disulfiram on the tissue norepinephrine content

Life Sci. 2, 1 (1961)

MUSACCHIO

Inhibition of dopamine β -hydroxylase by disulfiram
in vivo

J. Pharmacol. Exp. Ther. 152, 56 (1966a)

MUSACCHIO

The effect of disulfiram on the restoration of the
response to tyramine by dopamine

J. Pharmacol. Exp. Ther. 152, 293 (1966b)

NELSON

Pressor response to acetald. and its potentiation by
cocain

Proc. Soc. Exp. Biol Med. 52, 23 (1943)

NEWMAN

Antabuse and the metabolism of alcohol

Calif. Med. 73, 137 (1950)

NEWMAN

The effect of tetraethylthiuramdisulfide on the meta-
bolism of ethylalcohol

Quart. J. Stud. alcohol 12, 40 (1951)

NEWSOME

Vapor phase analysis of cigarette smoke

Tab. Sci. 9, 102 (1965)

OGATA

Central action of acetaldehyd

Med. J. Shinshu Univ. 9, 15 (1964)

ORITZ

A comparison of the effect of chronic administration
of ethanol and acetald. to mice

J. Pharm. Pharmacol. 26, 249 (1974)

PACE

Studies on the effects of acetald. on tissue cells
Cancer Res. 20, 868 (1960)

PERMAN

The effect of acetald. on the secretion of adrenaline
from the suprarenal gland of the cat
Acta Physiol. Scandinav. 43, 71 (1958a)

PERMAN

The effect of ethylalcohol on the secretion from the
adrenal medulla of the cat
Acta Physiol. Scandinav 48, 328 (1960)

PERMAN

Observations on the effect of ethanol in the urinary
excretion of hystamine
Acta Physiol. Scandinav. 51, 62 (1961)

PERMAN

Studies on the antabuse reaction in rabbits
Acta Physiol. Scandinav. 55, 5 (1962a)

RABY

Electrocardiographic changes following the ingestion
of disulfiram and alcohol
Quart. J. Stud. Alcohol 14, 557 (1953)

RABY

Relation of blood acetald. levels to clinical symptoms
in the disulfiram-alcohol reaction
Quart. J. Stud. Alcohol 15, 21 (1954a)

RAHWAN

Differential secretion of catecholamines and tetrahydroisoquinoline from the bovine adrenal medulla
Life Sci. 14, 1927 (1974)

RAHWAN

Toxic effects of ethanol, possible role of acetald.
TIQ and carbolines
Toxicology and applied pharmacology 34, 3 (1975)

RASKIN and SOKOLOFF

Brain alcohol dehydrogenase
Science 162, 131 (1968)

REGAN

The acute metabolic and hemodynamic responses of the left ventricle to ethanol
J. Clin. Invest. 45, 270 (1966)

REHAK and TRUITT

Anesthesia I VIII Biochemical effects of acetald. on oxidative phosphorylation
Quart. J. Stud. Alcohol 19, 399 (1958)

RIDGE

The metabolism of acetald. by the brain in vivo
Biochem. J. 88, 95 (1963)

ROTHSCHILD et al

Alcohol-induced depression of albumin synthesis
J. Clin. Invest. 50, 1812 (1971)

SAMENT

Cardiac disorders in Scurvy
New Engl. J. Med. 282, 282 (1970)

SANDLER

Tetrahydroisoquinoline alkaloids
Nature (London) 241, 439 (1973)

SCHNEIDER

Species differences in the respiratory and cardiovascular response to serotonin
J. Pharmacol. a. Exper. Therap. 111, 84 (1954)

SCHNEIDER

Lysosomal enzymes in the bovine adrenal gland
Biochem. Pharmacol. 19, 819 (1970)

SCHNEIDER

Acetald. induced catecholamine secretion from the cow adrenal medulla
J. Pharmacol. Exp. Ther. 177, 109 (1971)

SCHNEIDER

Effects of length of exposure to and concentration of acetald. on the release of catecholamines
Biochem. Pharmacol. 23, 223 (1974)

SCHLESINGER

Effects of tetraethylthiuramdisulfide on the metabolism and consumption of ethanol in mice
Psychom. Med. 28, 514 (1966)

SCHUBERT

J. Biol. Chem. 121, 539 (1937)

SHAMMA

The isoquinoline alkaloids
Chemistry and Pharmacology p.p. 1, Academic Press New York (1972)

SMITH

Biochemistry of adrenal chromaffin granules
p.p. 239, Little Brown and company, Boston (1968)

SPRINCE

Protection against acetald. toxicity in mice
Agents and Actions 4, 125 (1974a)

SPRINCE

Protectants against acetald. toxicity
Fed. Proc. 33, 233 (1974b)

STOLTE

Metabolism of acetald. with acetoin formation
J. Biol. Chem. 152, 41 (1944)

THEONEN

Quantitative aspects of the replacement of norepinephrine by dopamine as a sympathetic transmitter
J. Pharmacol. Exp. Ther. 156, 246 (1967)

TRUITT and DURITZ

The role of acetald. in the action of ethanol on brain norepinephrine
Fed. Proc. 22, 272 (1963)

TRUITT

In biochemical factors in alcoholism
Pergamon Press Oxford (1966)

TRUITT

Ethanol-induced release of acetald. from liver and its effect on the determination of acetald.
Quart. J. Stud. Alcohol 31, 1 (1970)

TRUITT

The role of acetald. in the actions of ethanol
The Biol. of alcoholism Vol.I P.P. 161, N.J. (1971)

TURNER

Tetrahydropapaveroline formation in vitro and in
vivo in rat brain
Life Sci. 14, 2247 (1974)

VAN VLEIT

Focal myocarditis associates with pheocroinocytoma
New Engl. J. Med. 274, 1102 (1966)

WAGNER

The influence of various drugs and subsequent ingestion of alcohol on the metabolism
Dtsch. Z. Ges. Gerichtl. Med. 46, 575 (1957)

WALSH and TRUITT

Fed. Prov. 28, 543 (1969)

WALSH

Sympathomimetic effects of acetald. on the electrical and contractile characteristics of isolated left atria of guinea pigs
J. Pharmacol. Exp. Ther. 167, 173 (1969)

WARTBURG

The metabolism of alcohol in normals and alcoholics
The Biology of Alcoholism Vol 1, Plenum Press N.J.63 (1971)

WATANABE and SUGIMOTO

Study on the carciogenicity of acetald. III. Four cases of sarcomas of rats, appearing in the areas of repeated subcutaneous injections of acetald. Gann. Jap. J. Cancer Research 47, 599 (1956)

WHALEY

The pictet - Spengler synthesis of tetrahydropapaveroline and related compounds
Org. React. 6, 151 (1951)

WILLIAMS

Effects of alcohol on workers with carbon disulfide
J.Am. Med. Assoc. 109, 1472 (1937)

WYNDER and HOFMAN

Tobacco and tobacco smoke: Studies in experimental carcinogenesis
N.J. Academic Press Inc. (1967)

Herrn Professor Dr. H.-B. Wuermeling
(Vorstand des Institutes für Rechts-
medizin der Friedrich-Alexander-Uni-
versität Erlangen-Nürnberg) danke ich
für die freundliche Übernahme des Co-
referates.

Meinen besten Dank darf ich Frau Professor
Dr. med. Dr. phil. nat. M. Geldmacher - v.
Mallinckrodt, für die Anregung zur Arbeit,
für ihr stetes Interesse am Fortgang und
die hilfreiche Beratung zu Fragen dieser
Arbeit aussprechen.

LEBENS LAUF

- 14.04.1955 Geboren in Nürnberg als zweites Kind
Vater : Hermann Rusche, Rentner
Mutter: Martha Rusche, geb. Sachse
- 1961-1965 Besuch der Viatisvolksschule in Nürnberg
- 1965-1974 Besuch des Wilhelm-Löhe-Gymnasiums in
Nürnberg
- 22.06.1974 Abitur am Wilhelm-Löhe-Gymnasium
- Nov.1974-
Nov.1979 Studium der Zahnmedizin an der Universität
Erlangen-Nürnberg
- 14.08.1975 Vorphysikum
- 04.04.1977 Physikum
- 30.11.1979 Staatsexamen in Zahnmedizin an der Univer-
sität Erlangen-Nürnberg
- 29.05.1977 Eheschließung mit Michael Binus

Copy-Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197